

U. PORTO

FMUP FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2016/2017

Maria João Gomes da Silva Gonçalves

Tratamento da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada

Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

março, 2017

FMUP

Maria João Gomes da Silva Gonçalves

Tratamento da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada
Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Medicina

Tipologia: Monografia

Trabalho efetuado sob a Orientação de:
Doutor Manuel Vaz da Silva

Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:
Revista Portuguesa de Cardiologia

março, 2017

FMUP

Eu, Maria João Gomes da Silva Gonçalves, abaixo assinado, nº mecanográfico 201006074, estudante do 6º ano do Ciclo de Estudos Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 22/03/2017

Assinatura conforme cartão de identificação:

Maria João Gonçalves

NOME

Maria João Gomes da Silva Gonçalves

NÚMERO DE ESTUDANTE

201006074

E-MAIL

mariajgoncalves@hotmail.com

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Medicina

TÍTULO DISSERTAÇÃO/MONOGRAFIA (riscar o que não interessa)

~~T~~ratamento da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção preservada

ORIENTADOR

Doutor Manuel Vaz da Silva

COORDINADOR (se aplicável)

ASSINALE APENAS UMA DAS OPÇÕES:

É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTES TRABALHOS APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input type="checkbox"/>
É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO PARCIAL DESTES TRABALHOS (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input checked="" type="checkbox"/>
DE ACORDO COM A LEGISLAÇÃO EM VIGOR, (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) NÃO É PERMITIDA A REPRODUÇÃO DE QUALQUER PARTE DESTES TRABALHOS.	<input type="checkbox"/>

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 22/03/2017

Assinatura conforme cartão de identificação:

Maria João Gonçalves

Título: Tratamento da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada

Title: Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

Nome: Maria João Gomes da Silva Gonçalves

Orientador: Doutor Manuel Vaz da Silva

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Al. Prof. Hernâni Monteiro, 4200-319 Porto

Contacto: mimed12112@med.up.pt / mariajgoncalves@hotmail.com

Índice

Resumo	3
Abstract.....	4
Lista de abreviaturas	5
Introdução	7
Métodos	9
Diagnóstico da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada	10
Fisiopatologia.....	17
Fenótipos da ICFEP	19
Tratamento.....	21
Estratégia terapêutica da ICFEP de acordo com os fenótipos.....	31
1. <i>Fenótipo de congestão pulmonar/síndrome metabólico</i>	<i>33</i>
2. <i>Hipertensão arterial.....</i>	<i>37</i>
3. <i>Disfunção renal</i>	<i>38</i>
4. <i>Doença coronária</i>	<i>39</i>
5. <i>Incompetência cronotrópica</i>	<i>39</i>
6. <i>Hipertensão pulmonar</i>	<i>40</i>
7. <i>Fraqueza muscular esquelética</i>	<i>41</i>
8. <i>Fibrilhação auricular</i>	<i>42</i>
Conclusão	43
Conflito de interesses	44
Bibliografia.....	45

Resumo

A insuficiência cardíaca é considerada uma das principais formas de manifestação da doença cardiovascular, estimando-se que afete mais de 23 milhões de pessoas em todo o mundo, sendo que aproximadamente 50% dos pacientes com insuficiência cardíaca têm fração de ejeção preservada do ventrículo esquerdo.

O presente trabalho tem como objetivo proceder a uma revisão sobre a insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, fundamentalmente da sua fisiopatologia e tratamento, motivos do fracasso observado em termos de eficácia na redução da morbidade e mortalidade até à atualidade e descrever algumas das potenciais/futuras terapêuticas.

Os doentes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada têm predominantemente um fenótipo de apresentação de congestão pulmonar e de excesso de peso/obesidade. No entanto, são outros fenótipos predisponentes possíveis, a hipertensão arterial, a disfunção renal e a doença coronária e fenótipos de predisposição adicionais, a incompetência inotrópica, a hipertensão pulmonar, a fraqueza muscular esquelética e a fibrilhação auricular, os quais podem beneficiar de intervenções terapêuticas específicas.

Os ensaios clínicos conduzidos até à data têm tido resultados desfavoráveis. No entanto, pesquisas recentes forneceram uma nova compreensão da base fundamental da disfunção do ventrículo esquerdo na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, que envolve a inflamação sistémica, distúrbios microcirculatórios coronários, alterações morfo-funcionais dos cardiomiócitos e fibrose do miocárdio. Estas novas perspetivas sobre a doença abrem uma série de possíveis novos alvos terapêuticos quer no fenótipo de apresentação clínica de congestão pulmonar/síndrome metabólico quer em fenótipos específicos que podem impulsionar futuros avanços no tratamento e prevenção deste importante distúrbio.

Palavras-chave:

Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; Fenótipos predisponentes; Fenótipos de apresentação clínica; Inflamação sistémica; Tratamento.

Abstract

Heart failure is one of the major forms of cardiovascular disease and is estimated to affect more than 23 million people around the world. Approximately 50% of patients with heart failure have preserved ejection fraction of left ventricle.

The aim of this monograph is to do a review of the heart failure with preserved ejection fraction, fundamentally its pathophysiology and treatment, reasons for the failure observed in terms of effectiveness in reducing morbidity and mortality to date and to describe some new potential and future therapies.

Patients with preserved ejection heart failure fraction are predominantly predisposed to a clinical phenotype of pulmonary congestion and overweight/obesity in most cases. However, there are other possible predisposing phenotypes. Therefore, arterial hypertension, renal dysfunction and coronary artery disease are suggested as additional predisposing phenotypes. As additional clinical presentation phenotypes, chronotropic incompetence, pulmonary hypertension, skeletal muscle weakness and atrial fibrillation, which may benefit from specific therapeutic interventions. However, recent research has provided a new understanding of the fundamental basis of left ventricular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction, which involves systemic inflammation, coronary microcirculatory disorders, morpho-functional changes hardening of cardiomyocytes and myocardial fibrosis. These new perspectives on the disease open a range of possible new therapeutic targets in either the clinical presentation phenotype of pulmonary congestion/metabolic syndrome or in specific phenotypes that may drive future advance in the treatment and prevention of this important disorder.

Keywords:

Heart failure with preserved ejection fraction; Predisposing phenotypes; Phenotypes of clinical presentation; Systemic inflammation; Treatment.

Lista de abreviaturas

Lista de abreviaturas	
AA	Antagonistas da aldosterona
ACC	American College of Cardiology
AE	Aurícula esquerda
ALLHAT	“Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack”
ANP	Péptido natriurético auricular do tipo A
ARA	Antagonistas do recetor da angiotensina II
ARM	Antagonistas dos recetores mineralocorticóides
BNP	Péptido natriurético auricular do tipo B
BPM	Batimentos por minuto
Ca²⁺	Cálcio ionizado
DASH	“Dietary Approaches to Stop Hypertension”
ECG	Eletrocardiograma
ELANDD	“Effects of Long-term Administration of Nebivolol on Diastolic Dysfunction”
ESC	European Society of Cardiology
GCs	Guanilil ciclase solúvel
GMPc	GMP cíclico
IC	Insuficiência cardíaca
ICFEP	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada
ICFEC	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção comprometida
IECA	Inibidor da enzima conversora da angiotensina
FA	Fibrilhação auricular
FC	Frequência cardíaca
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
HTA	Hipertensão arterial
HVE	Hipertrofia do ventrículo esquerdo
NO	Óxido Nítrico
NOAC	Novos anticoagulantes orais
NT-pro-BNP	Fragmento N-terminal do BNP
PDE-5	Fosfodiesterase - tipo 5
PKG	Proteína cínase G
VD	Ventrículo direito

VE	Ventrículo esquerdo
vO₂	Consumo de oxigénio

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) é considerada uma das principais formas de manifestação da doença cardiovascular, atingindo mais de 10% da população mundial com idade superior a 75 anos¹. Estima-se que afete mais de 23 milhões de pessoas em todo o mundo², sendo que aproximadamente 50% dos pacientes com IC têm fração de ejeção preservada³, e prevê-se que esta percentagem suba exponencialmente nas próximas décadas sobretudo devido ao envelhecimento da população. Em 2020 a prevalência da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) ultrapassará os 8% em pessoas com idade superior a 65 anos⁴.

A ICFEP é definida pelo *The American College of Cardiology* (ACC) e pela *European Society of Cardiology* (ESC)⁵ pela presença de sinais e sintomas de IC em pacientes com uma fração de ejeção do ventrículo esquerdo igual ou superior a 50%^{6,7}.

Comparativamente com a prevalência da insuficiência cardíaca com fração de ejeção comprometida (ICFEC), a da ICFEP continua a aumentar a um ritmo alarmante, isto é, à taxa de 1% ao ano⁸. Atualmente tem-se registado também um aumento do número de hospitalizações devido a ICFEP⁷, sendo que estes doentes têm maior custo para o Estado pois requerem especial atenção por parte dos cuidadores de saúde. O impacto económico da IC é elevado a nível mundial, sendo 1-3% do orçamento total da saúde nos EUA e na Europa⁹. Neste contexto, os custos dos internamentos são consideráveis, representando 68% do total da verba despendida com a IC nos EUA e na Europa. A sobrevida dos doentes com ICFEP é baixa e semelhante à da ICFEC, com estudos observacionais relatando uma sobrevida de 5 anos de apenas 35-40% pós-hospitalização por IC, uma taxa de sobrevivência semelhante à do cancro do pulmão de não-pequenas células avançado⁸.

Os doentes com ICFEP são mais frequentemente pessoas idosas, do sexo feminino e usualmente têm associado um maior número de comorbilidades típicas da idade avançada, como por exemplo, hipertensão arterial, obesidade¹⁰, síndrome metabólico, diabetes *mellitus*, doença pulmonar obstrutiva crónica, anemia, doença renal crónica, doença valvular cardíaca, dislipidemia, apneia do sono, entre outras³. A ICFEP está associada a uma menor prevalência de doença coronária e a uma maior prevalência de fibrilhação auricular (FA)¹⁰.

Apesar dos inúmeros esforços investigacionais que se tem vindo a fazer ao longo das últimas décadas, o progresso na descoberta do tratamento da ICFEP não foi significativo.

O objetivo do presente trabalho é o de proceder a uma revisão sobre a insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, fundamentalmente do seu tratamento, no que concerne aos motivos do fracasso observado em termos de eficácia na redução da morbilidade e mortalidade até à atualidade e descrever algumas das potenciais/futuras terapêuticas. Muitas destas terapêuticas assentarão certamente no melhor conhecimento da sua variada e muito heterogénea fisiopatologia que condiciona fenótipos tão diversos, alicerçando assim melhores e mais adequadas estratégias terapêuticas farmacológicas ou outras, que nesta revisão se pretende realçar.

Métodos

A pesquisa bibliográfica foi efetuada nas bases de dados Pubmed e Science Direct (2008 – presente), com os termos de pesquisa “heart failure with preserved ejection fraction* OR HFPEF* AND treatment* OR pharmacological and non-pharmacological strategies*”. Os artigos foram selecionados após leitura do respetivo *abstract*. Não houve qualquer restrição sobre o tipo de estudo.

Diagnóstico da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada

De acordo com a *European Society of Cardiology* (ESC), o diagnóstico de ICFEP é considerado um diagnóstico de “exclusão” até porque os sinais e sintomas são inespecíficos (como por exemplo, a dispneia, a fadiga e os edemas dos membros inferiores, presentes em várias patologias não cardíacas e comuns à ICFEC) e não há ainda uma metodologia *gold-standard* para efetuar o diagnóstico correto. Assim, a ESC preconiza que o diagnóstico da ICFEP requer a presença dos seguintes critérios: a presença de sintomas e/ou sinais de IC; uma FEVE “preservada” (definida como FEVE \geq 50% ou 40-49% para IC “mid-range” FE; concentrações plasmáticas elevadas de peptídeos natriuréticos (BNP $>$ 35 pg/mL e/ou NT-proBNP $>$ 125 pg/mL); evidência objetiva de outras alterações funcionais (nomeadamente a disfunção diastólica) e estruturais cardíacas subjacente à IC, em caso de incerteza, um teste de esforço ou a medição elevada da pressão de enchimento do ventrículo esquerdo por método invasivo pode ser necessário para confirmar o diagnóstico⁵ (Figura 1).

A - Definição da IC com fração de ejeção preservada (ICFEP), com fração de ejeção intermédia (ICFEI) e com fração de ejeção comprometida (ICFEC).				
Tipo de IC		ICFEC	ICFEI	ICFEP
Critérios	1	Sintomas e/ou sinais	Sintomas e/ou sinais	Sintomas e/ou sinais
	2	FEVE $<$ 40%	FEVE 40-49%	FEVE \geq 50%
	3	-	1. Aumento dos níveis do péptidos natriuréticos ^a ; 2. Pelo menos, mais um critério adicional: a. Presença de doença estrutural cardíaca relevante; b. Disfunção diastólica.	1. Aumento dos níveis do péptidos natriuréticos; 2. Pelo menos, mais um critério adicional: a. Presença de doença estrutural cardíaca relevante; b. Disfunção diastólica.

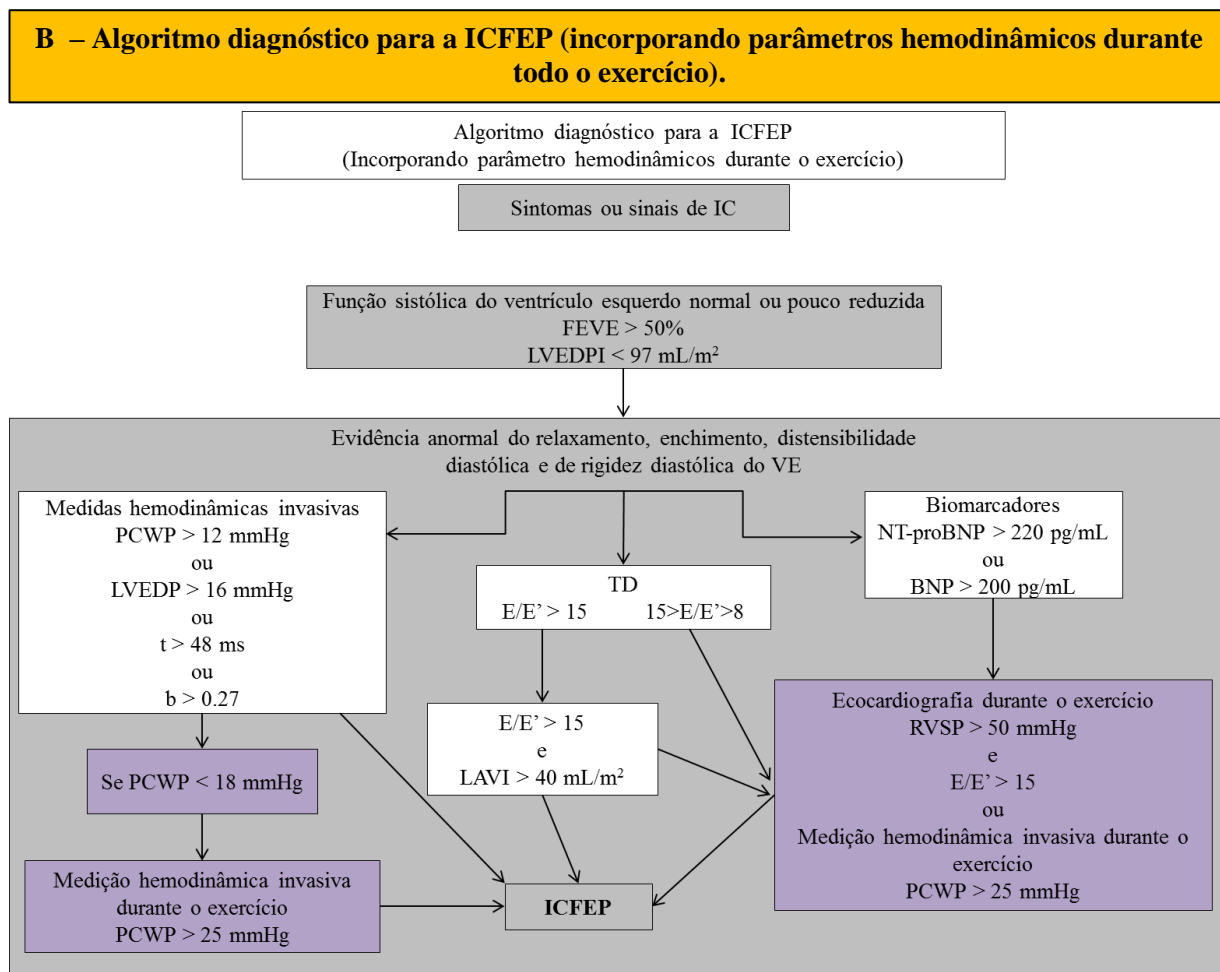


Figura 1.

A – Definição da IC de acordo com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

BNP: peptídeo natriurético cerebral; IC: insuficiência cardíaca; ICFEC: insuficiência cardíaca com fração de ejeção comprometida; ICFEI: insuficiência cardíaca com fração de ejeção intermédia; ICFEP: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; NT-proBNP: fragmento N-terminal do BNP.

^aBNP > 35 pg/mL e/ou NT-proBNP > 125 pg/mL;

Retirado e adaptado de Ponikowski et al (2016)⁵.

B – Algoritmo para o diagnóstico de ICFEP proposto pela Sociedade Europeia de Cardiologia.

Com base no reconhecimento dos sinais e sintomas de IC, da presença de uma fração de ejeção do ventrículo esquerdo preservada ($\geq 50\%$) e na ausência de dilatação do ventrículo esquerdo (ecocardiograma) e do doseamento do BNP.

BNP: péptido natriurético cerebral; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IC: insuficiência cardíaca; LAVI: volume da aurícula esquerda indexado à superfície corporal; LVEDP: pressão telediastólica no ventrículo esquerdo; LVEDPI: pressão telediastólica do ventrículo esquerdo indexada à superfície corporal; NT-proBNP: fragmento N-terminal do BNP; PCWP: pressão de encravamento pulmonar; Ratio E/E': velocidade da onda E (medida na válvula mitral na fase de enchimento rápido por Doppler pulsado) / velocidade da onda E' (medida por Doppler tecidual no septo interventricular ou parede lateral do ventrículo esquerdo); RVSP: pressão sistólica no ventrículo direito; TD: Doppler tecidual; VE: ventrículo esquerdo.

Retirado e adaptado de Nanayakkara, Kaye¹.

A abordagem diagnóstica inicial assenta na história clínica (história de doença coronária, hipertensão arterial; exposição a fármacos cardiotoxicos e/ou radiação ionizante; uso de diuréticos; ortopneia/dispneia paroxística noturna), exame objetivo (crepitações pulmonares; edema peri-maleolar bilateral; presença de sopro cardíaco e/ou de turgescência venosa jugular), na análise do ECG (qualquer alteração, como por exemplo, fibrilhação auricular, critérios de hipertrofia ventricular esquerda e alterações de repolarização) e no doseamento das concentrações plasmáticas do BNP ou do NT-proBNP (Figura 1). Como principal exame complementar de diagnóstico é utilizado o ecocardiograma transtorácico com o objetivo de avaliar a função e a estrutura cardíaca, permitindo assim documentar ou não a existência de algumas alterações significativas como sejam disfunção diastólica, hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE), diminuição do volume do VE, anomalias valvulares e, ainda, determinar qual a fração de ejeção do VE^{11,5}. Durante vários anos imperou a demonstração ecocardiográfica da disfunção diastólica na fundamentação diagnóstica deste tipo de IC. Inicialmente, a ICFEP era denominada por IC diastólica ou IC devido à presença de disfunção diastólica. No entanto, o termo IC diastólica foi considerado mal aplicado pois pode dar a entender que é devido a um único mecanismo, o que não se verifica na maioria dos pacientes com ICFEP; existem vários mecanismos fisiopatológicos alternativos e complementares na ICFEP, entre eles, disfunção sistólica longitudinal do VE (apesar de FEVE normal), hipertensão pulmonar, vasodilatação anormal

induzida pelo exercício, incompetência cronotrópica, entre outros, para além de que a evidência ecocardiográfica de disfunção diastólica também está presente na IC FEC⁸.

Atualmente, na avaliação ecocardiográfica, são consideradas alterações estruturais relacionadas com IC FEC um volume da aurícula esquerda (AE) indexada à superfície corporal $>34 \text{ mL/m}^2$ ou uma massa ventricular esquerda anexada à superfície corporal $\geq 115 \text{ g/m}^2$ para indivíduos do sexo masculino e $>92 \text{ g/m}^2$ para indivíduos do sexo feminino; são alterações funcionais correlacionáveis com IC um ratio $E/e' \geq 13$ e uma média da velocidade da onda e' septal e da parede lateral do VE $<9 \text{ cm/s}$ (Tabela 1)⁵.

Nas Tabela 1 e 2 e Figura 2, podem ver-se os diversos parâmetros que podem ser usados para avaliar a função diastólica por ecocardiografia transtorácica e a categorização que se pode realizar segundo alguns autores^{2,3,5}, mas que obviamente não fazem parte dos objetivos deste trabalho abordar. A ressonância magnética cardíaca é o *gold-standard* para avaliar o volume do VE e o volume da AE⁷, sendo útil para completar e complementar a avaliação feita pelo ecocardiograma.

Tabela 1. Parâmetros ecocardiográficos úteis para avaliar e classificar padrões de disfunção diastólica.

Valores anormais de parâmetros ecocardiográficos da função diastólica do ventrículo esquerdo avaliados em repouso			
Parâmetro	Disfunção diastólica		
	Padrão de relaxamento alterado	Enchimento pseudo-normal	Padrão restritivo do enchimento
Fluxo na VM			
VM-E (m/s)			
VM-A (m/s)			
DecT (m/s)	>220	$140 - 220$	<140
Rácio E/A (m/s)	<1.0	$1.0 - 2.0$	>2.0
TRIV	>110	$60 - 100$	<60
Doppler Tecidual			
e' septal (cm/s)	<8	<8	<8
e' lateral (cm/s)	<10	<10	<10
e' média entre septal e lateral (cm/s)			
E/ e' septal			
E/ e' lateral			
E/ e' média entre septal e lateral		≥ 13	≥ 13

DecT: tempo de desaceleração do fluxo diastólico precoce avaliado na válvula mitral; e': velocidade do fluxo diastólico precoce avaliado por Doppler Tecidular no anel mitral; E/e': rácio entre a velocidade do fluxo diastólico “precoce – enchimento rápido” avaliado na válvula mitral/velocidade diastólica precoce avaliado por Doppler tecidular no anel mitral; VM: válvula mitral; VM-A: fluxo diastólico “tardio – devido à contração da aurícula” avaliado na válvula mitral; VM-E: fluxo diastólico “precoce – enchimento rápido” avaliado por Doppler pulsado na válvula mitral; TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico;

Retirado e adaptado de Ponikowski et al (2016)⁵.

Tabela 2. Avaliação ecocardiográfica e categorização da disfunção diastólica

Graus de disfunção diastólica categorizados pela ecocardiografia					
	Normal	Grau I: relaxamento anormal	Grau II: Pseudo- normal	Grau III: restritivo (reversível)	Grau IV: restritivo (Irreversível)
NYHA		I – II	II – III	III – IV	IV
Fluxo transmitral (Doppler pulsado)	$0,75 < E/A < 1,5$ $150 < DT < 240$ ms TRIV 70-90 ms	$E/A < 0,75$ $DT > 240$ ms TRIV > 90 ms	$0,75 < E/A < 1,5$ $150 < DT < 200$ ms TRIV < 90 ms	$E/A > 1,5$ $DT < 150$ ms TRIV < 70 ms	$E/A > 1,5$ $DT < 15$ ms TRIV < 70 ms
Fluxo transmitral aquando a manobra de Valsalva	$\Delta E/A > 0,5$	$\Delta E/A \leq 0,5$	$\Delta E/A \geq 0,5$	$\Delta E/A \geq 0,5$	$\Delta E/A < 0,5$
Movimento do anel mitral	$E/e' < 10$ $e' > 8$	$E/e' < 10$ $e' < 8$	$E/e' \geq 10$ $e' < 8$	$E/e' \geq 10$ $e' < 8$	$E/e' \geq 10$ $e' < 8$
Modo M a cores	$V_p > 55$	$V_p > 45$	$V_p < 45$	$V_p < 45$	$V_p < 45$
Fluxo venoso pulmonar (Doppler pulsado)	$S \geq D$ $AR_{dur} - A_{dur} < 0$ ms	$S > D$ $AR_{dur} - A_{dur} < 0$ ms	$S < D$ ou $AR_{dur} - A_{dur} \geq 30$ ms	$S < D$ ou $AR_{dur} - A_{dur} \geq 30$ ms	$S < D$ ou $AR_{dur} - A_{dur} \geq 30$ ms
Relaxamento VE (tau)	Normal	Diminuído	Diminuído	Diminuído	Diminuído
Compliance do VE	Normal	Normal a ↓	↓↓	↓↓↓	↓↓↓↓
Pressão AE	Normal	Normal	↑↑	↑↑↑	↑↑↑↑
Enchimento do VE	Normal	↓	↓↓	↓↓↓	↓↓↓↓

Índice de volume VE	<34 ml/m ²	<34 ml/m ²	>34 ml/m ²	>34 ml/m ²	>34 ml/m ²
---------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------

Adur: duração da onda a; AE: aurícula esquerda; ARdur: duração do fluxo reverso da aurícula esquerda para a veia pulmonar; D: diástole; DT: tempo de desaceleração do fluxo da onda E; E: fluxo diastólico “precoce – enchimento rápido” avaliado na válvula mitral; e’: velocidade do fluxo diastólico precoce avaliado por Doppler Tecidual no anel mitral; E/e’: rácio entre a velocidade do fluxo diastólico “precoce – enchimento rápido” avaliado na válvula mitral/velocidade do fluxo diastólico precoce avaliado por Doppler Tecidual no anel mitral; NYHA: New York Heart Association; S: sístole; TDI: Doppler tecidual; TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico; VE: ventrículo esquerdo; Vp: velocidade do fluxo sanguíneo por Doppler.

Retirado e adaptado de Jeong e Dudley et al².

Critérios de classificação da disfunção diastólica por EcoDoppler					
	Função diastólica normal	DD intermédia: Padrão de alteração do relaxamento	DD moderada: Padrão pseudo-normal	DD severa: Padrão restritivo (reversível)	DD severa: Padrão restritivo (irreversível)
Fluxo Mitral					
Fluxo mitral aquando da manobra de Valsalva					
Doppler Tecidual – movimento do miocárdio próximo do anel mitral					
Fluxo venoso pulmonar					
Relaxamento VE	Normal	Prejudicado	Prejudicado	Prejudicado	Prejudicado
Compliance VE	Normal	Normal a ↓	↓↓	↓↓↓	↓↓↓↓
Pressão auricular	Normal	Normal	↑↑	↑↑↑	↑↑↑↑

Figura 2.

Adur: duração da onda a; ARdur: duração do fluxo reverso da aurícula esquerda para a veia pulmonar;

D: diástole; DD: disfunção diastólica; DT: tempo de desaceleração do fluxo da onda E; E: fluxo diastólico “precoce – enchimento rápido” avaliado na válvula mitral; e’: velocidade do fluxo diastólico precoce avaliado por Doppler Tecidual no anel mitral; E/e’: rácio entre a velocidade do fluxo diastólico “precoce – enchimento rápido” avaliado na válvula mitral/velocidade do fluxo diastólico precoce avaliado por Doppler Tecidual no anel mitral; S: sístole; VE: ventrículo esquerdo;

Retirado e adaptado de Gladden et al³.

Fisiopatologia

Apesar de a disfunção diastólica ser considerada uma peça central no desenvolvimento de ICfEP, não é o único fator envolvido. No mecanismo e manifestações desta IC também estão envolvidos a disfunção sistólica em repouso e exacerbada com o esforço, as alterações no acoplamento ventrículo-vascular, as alterações da vasodilatação induzida pelo exercício físico, a incompetência cronotrópica e a hipertensão pulmonar, entre outros (Figura 3).

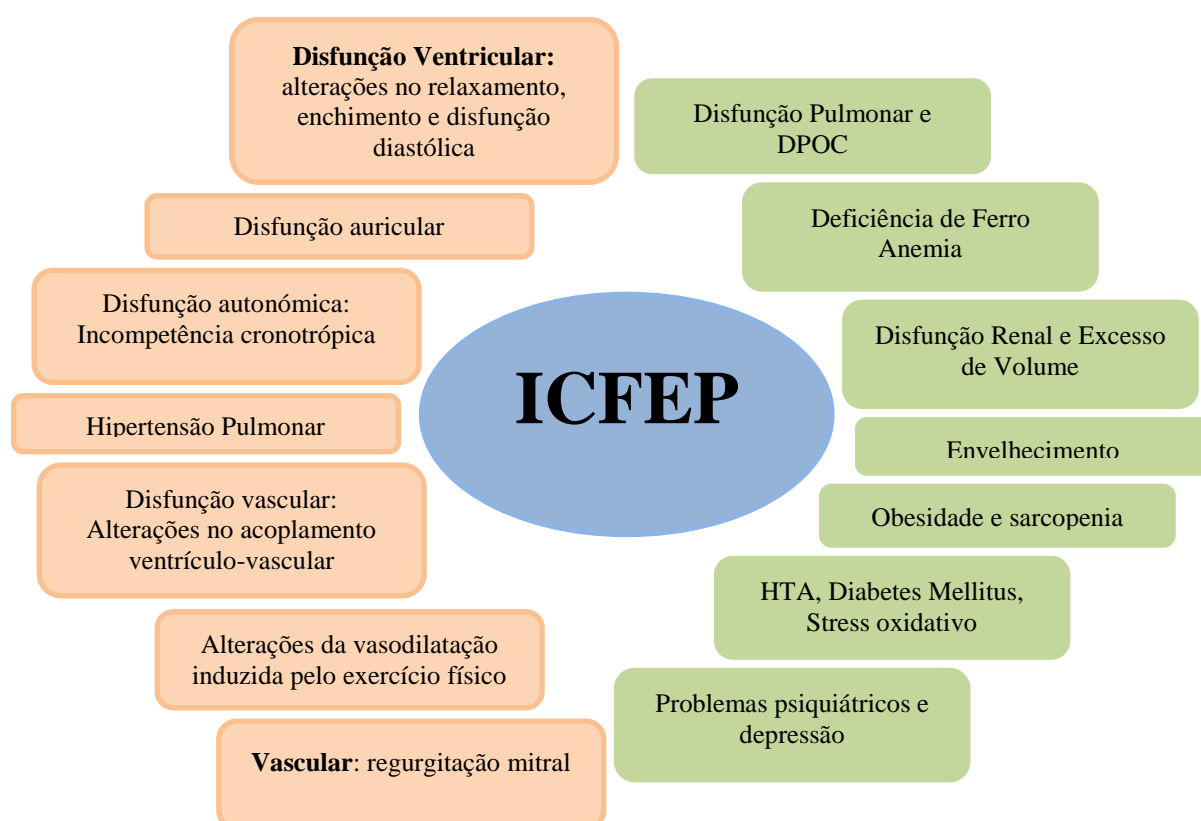


Figura 3. Heterogeneidade da ICfEP em termos de fatores que contribuem para o seu desenvolvimento e manifestações fisiopatológicas e clínicas.

DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; HTA: hipertensão arterial; ICfEP: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.

Retirado e adaptado de Senni et al¹².

A hipertensão arterial, a diabetes *mellitus*, o síndrome metabólico e a insuficiência renal, são comorbilidades que predis põem frequentemente para a ICfEP, pois são fatores capazes de induzir uma

inflamação sistémica e um aumento do *stress* oxidativo através da produção de espécies reativas de oxigénio, provocando alterações major em algumas proteínas, como na miosina cardíaca, e diminuição da taxa de relaxamento dos miofilamentos: estes processos levam a alterações na sensibilidade do Ca^{2+} , e a alterações das concentrações Ca^{2+} intracelular, provocando consequentemente uma dificuldade no relaxamento e um aumento da rigidez, resultando em disfunção diastólica² (Figura 4). Também o envelhecimento e as demais comorbilidades associadas a doentes com ICFEP podem contribuir para a iniciação de uma reação inflamatória sistémica crónica, que se traduz num aumento das concentrações plasmáticas do recetor da IL-1, da proteína C reativa e do GDF15 (Figura 4). Estudos recentes indicam que os níveis destes biomarcadores encontram-se mais elevados na ICFEP em relação à IC FEC, sugerindo assim o grande papel da inflamação sistémica no mecanismo da ICFEP. Este processo biopatológico, promove a remodelagem miocárdica e a consequente disfunção diastólica através de uma cascata de sinalização que se inicia com a disfunção endotelial coronária (redução da biodisponibilidade do NO por ação das espécies reativas de O_2). Subsequentemente há adesão de monócitos (aumento da expressão das moléculas de adesão ao endotélio VCAM e E-selectina) que se transformam em macrófagos ativados que infiltram o miocárdio, potenciando a fibrose intersticial reativa, com deposição de colagénio e alterando a comunicação parácrina entre as células endoteliais e os cardiomiócitos. Este último processo diminui a oferta de NO e de GMPc aos cardiomiócitos, o que leva ao desenvolvimento de hipertrofia e rigidez miocárdicas. No entanto, na ICFEP a inflamação sistémica crónica afeta não só o miocárdio como também outros órgãos, como os pulmões, músculo esquelético e os rins (Figura 4). Nestes órgãos usualmente provoca alterações que levam à origem de hipertensão pulmonar, vasodilatação periférica anormal dos vasos do músculo esquelético e uma redução na excreção de sódio, levando a um aumento da volemia com as inerentes manifestações clínicas (Tabela 2).

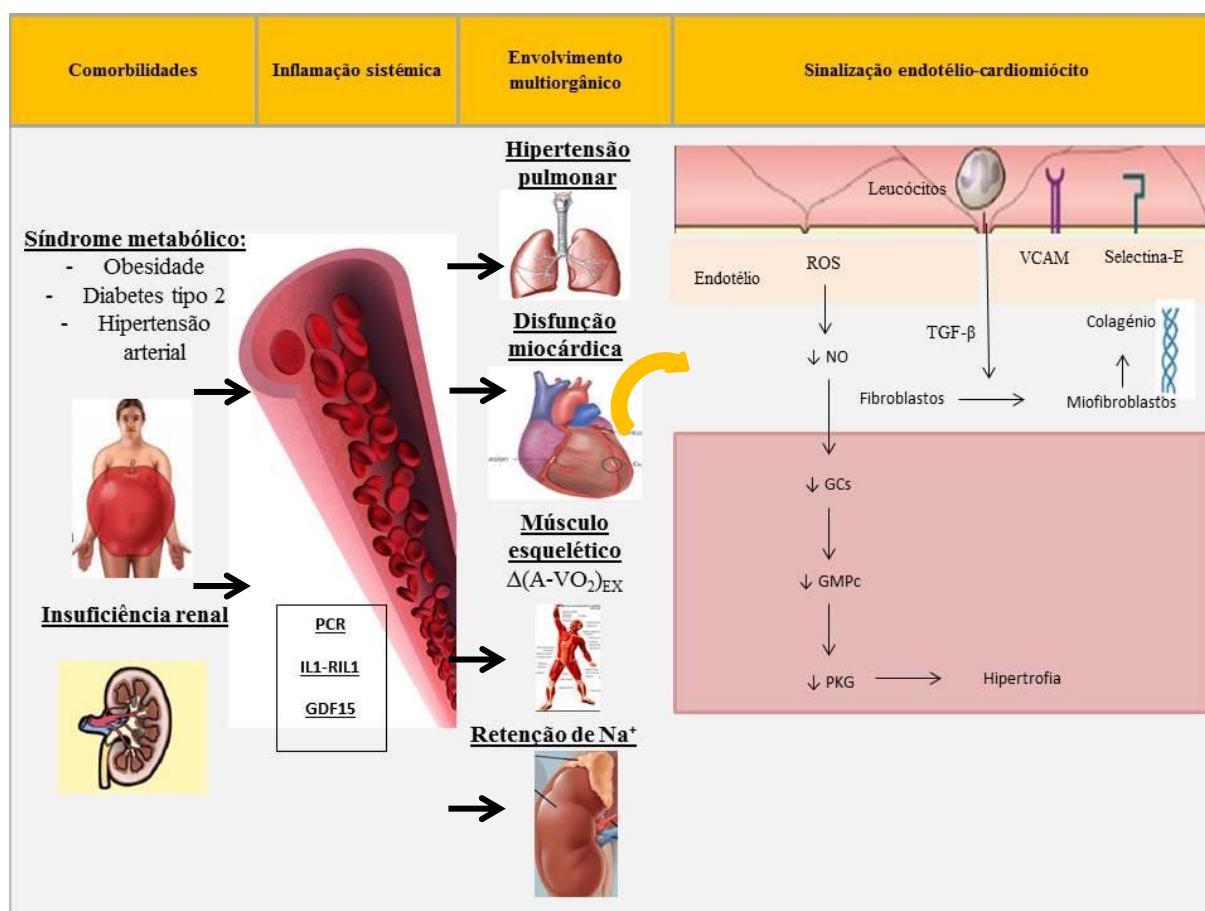


Figura 4. Sinalização sistêmica e miocárdica na ICFEP.

$\Delta(A-VO_2)_{EX}$: extração deficiente de oxigênio pelo músculo esquelético; GMPc: guanilil monofosfato cíclico; GDF15: fator de crescimento 15; IL1-RL1: recetor solúvel da interleucina 1; PCR: Proteína C reativa; PKG: proteína cínase G; NO: óxido nítrico; ROS: espécies reativas de oxigênio; GCs: guanilil ciclase solúvel.

Retirado e adaptado de Shah et al¹³.

Fenótipos da ICFEP

Uma das razões para a falência no tratamento da ICFEP até à atualidade prende-se certamente com a etiologia e a fisiopatologia tão diversa da mesma síndrome (que não doença) e com fenótipos de expressão clínica tão heterogénea (Tabela 2) que exigem uma estratégia terapêutica mais individualizada, ao contrário da IC FEC onde usualmente se utilizam estratégias mais gerais.

A obesidade/Síndrome metabólico/Diabetes tipo 2, a hipertensão arterial, a disfunção renal e a doença coronária são frequentemente fenótipos de predisposição para a ICFEP¹³. Contudo, os fenótipos de apresentação clínica variam de doente para doentes, sendo mais frequente a ICFEP apresentar-se como um quadro de congestão pulmonar no contexto de excesso de peso/obesidade (em cerca de 80% dos casos)¹³. Na excelente revisão e proposta de classificação fenotípica da ICFEP, efetuada por Shah et al (2016)¹³ constam ainda como outros fenótipos de apresentação clínica, nos quais intervenções terapêuticas específicas podem ser deveras significativas, a incompetência cronotrópica, a hipertensão pulmonar, a fadiga/fraqueza muscular esquelética e a fibrilhação auricular.

Tratamento

A ICFEP é considerada como sendo uma doença progressiva na qual os doentes sofrem uma transição entre estadios: estadio de alto risco de desenvolver IC (estadio A); desenvolvimento de doença estrutural cardíaca mas sem sinais ou sintomas de IC (estadio B); manifestações clínicas/sintomas de IC (estadio C); progressão para um estado final ou refratário de IC (estadio D). Até à data, não existe terapêutica efetiva para impedir a progressão da ICFEP até à fase sintomática, ou seja, para os estadios C ou D nem para diminuir a mortalidade quando atingidas aquelas fases clínicas^{5,14}. De acordo com as *guidelines* da European Society of Cardiology de 2016⁵, até à data não foi demonstrado, de forma convincente, que o tratamento reduz a morbi-mortalidade em doentes com ICFEP. Contudo, continua a ser um importante objetivo da terapêutica o alívio dos sintomas e a melhoria do bem-estar. Os diuréticos normalmente diminuem a componente congestiva, mas não há evidência de que os bloqueadores beta e os antagonistas dos recetores mineralocorticóides (ARM) sejam benéficos.

Na Tabela 3 podem ver-se os resultados dos principais ensaios clínicos (randomizados e controlados), incluindo acrónimo, tipo de fármaco, critérios de inclusão, tempo de *follow-up*, *outcomes*, sobrevida ao primeiro ano, tamanho da amostra, FEVE, entre outros parâmetros, que mostraram a ineficácia de diversos grupos de fármacos usados até à data no tratamento da ICFEP e que demonstradamente têm sido eficazes e seguros na redução da morbilidade, das hospitalizações e da mortalidade tão marcadamente associadas à ICFEC [os IECAs, os bloqueadores β (bisoprolol, carvediol, metoprolol e nebivolol), os ARMs, os ARAs e a associação valsartan/sacubitril (ARA/inibidor da neprilisina)].

Como se pode ver na Tabela 3, o IECA perindopril, os ARA irbesartan e candesartan, o ARM espironolactona e em alguns estudos os bloqueadores β , não se mostraram eficazes na redução da taxa de hospitalizações (por IC e/ou doença cardiovascular).

Tabela 3. Resultados dos principais ensaios clínicos com diversos grupos de fármacos, usados até à data, no tratamento da ICFEP.

Ensaio clínico	Tamanho da amostra	Fármaco	Critérios de inclusão	Follow-up	Outcomes
PEP-CHF	N=850	IECA (perindopril) vs placebo	FEVE $\geq 40\%$, IC sintomática tratada com diuréticos, disfunção diastólica na ecocardiografia, idade ≥ 70 anos	2,1 anos	Sem diferenças na mortalidade por todas as causas ou por causas CV (36% vs 37%; $p=0,35$)
I-PRESERVE	N=4128	ARA (lisinapril) vs placebo	FEVE $\geq 45\%$, NYHA III-IV com evidências corroborativas, ou NYHA II com hospitalizações por IC nos últimos 6 meses, idade ≥ 60 anos	4,1 anos	Sem diferenças na mortalidade por todas as causas ou hospitalização por IC (24% vs 25%; $p=0,54$)
CHARM-Preserved	N=3023	ARA (candesartan) vs placebo	FEVE $\geq 40\%$, NYHA II-IV, história de hospitalização por doença cardíaca	3,0 anos	Tendência para a redução da mortalidade CV combinada ou hospitalização por IC em 11% (22% vs 24%; $p=0,051$)
Aldo-DHF	N=422	ARM (espironolactona) vs placebo	FEVE $\geq 50\%$, NYHA II-III, $VO_2 \leq 25$ mL/min/kg, disfunção diastólica na ecocardiografia ou FA, idade ≥ 50 anos	1,0 ano	Redução do E/e' em 1,55 ($p<0,001$); Nenhuma alteração no VO_2 ($p=0,81$)
TOPCAT	N=3445	ARM (espironolactona) vs placebo	FEVE $\geq 45\%$, sinais e sintomas de IC, hospitalização por IC nos últimos 12 meses ou BNP ≥ 100 pg/mL ou NT-proBNP ≥ 360 pg/mL, idade ≥ 50 anos	3,3 anos	Nenhuma diferença na morte CV combinada, paragem cardíaca revertida ou hospitalização por IC (19% vs 20%; $p=0,14$)
SENIORS	N=752	Bloqueador beta (nebivolol) vs placebo	IC confirmada, hospitalizações nos últimos 12 meses e/ou FEVE $\leq 35\%$ nos últimos 6 meses, idade ≥ 70 anos, 36% com FEVE $>35\%$	1,8 anos	Redução da mortalidade de todas as causas combinadas ou das hospitalizações CV em 14% (31% vs 35%; $p=0,04$)
DIG-PEF	N=988	Ionotrópico (digoxina) vs placebo	IC com FEVE $>45\%$, ritmo sinusal	3,1 anos	Nenhuma diferença na mortalidade combinada de IC por todas as causas ou hospitalização por IC (21% vs 24%; $p=0,14$)
PARAMOUNT	N=292	LCZ696 (Valsartan/sacubitril) vs ARA (valsartan)	IC com FEVE $\geq 45\%$, NYHA II-III, NT-proBNP >400 pg/mL	12 semanas	Redução do NT-proBNP ($p=0,005$)

RELAX	N=216	Inibidor PDE-5 (sildenafil) vs placebo	IC com FEVE $\geq 45\%$, NYHA II-IV, $VO_2 < 60\%$ dos valores de referência, NT-proBNP > 400 pg/mL ou elevada pressão de enchimento do VE	24 semanas	Nenhuma diferença no VO_2 (p=0,90)
Japanese-DHF	N=245	Bloqueador beta (carvediol) vs placebo	FEVE $> 40\%$	1,0 ano	Nenhuma alteração na mortalidade CV ou hospitalizações por IC
ELANDD	N=116	Bloqueador beta (nebivolol) vs placebo	FEVE $> 45\%$, NYHA II-III, disfunção diastólica no ecocardiograma	1,0 ano	Nenhuma alteração.

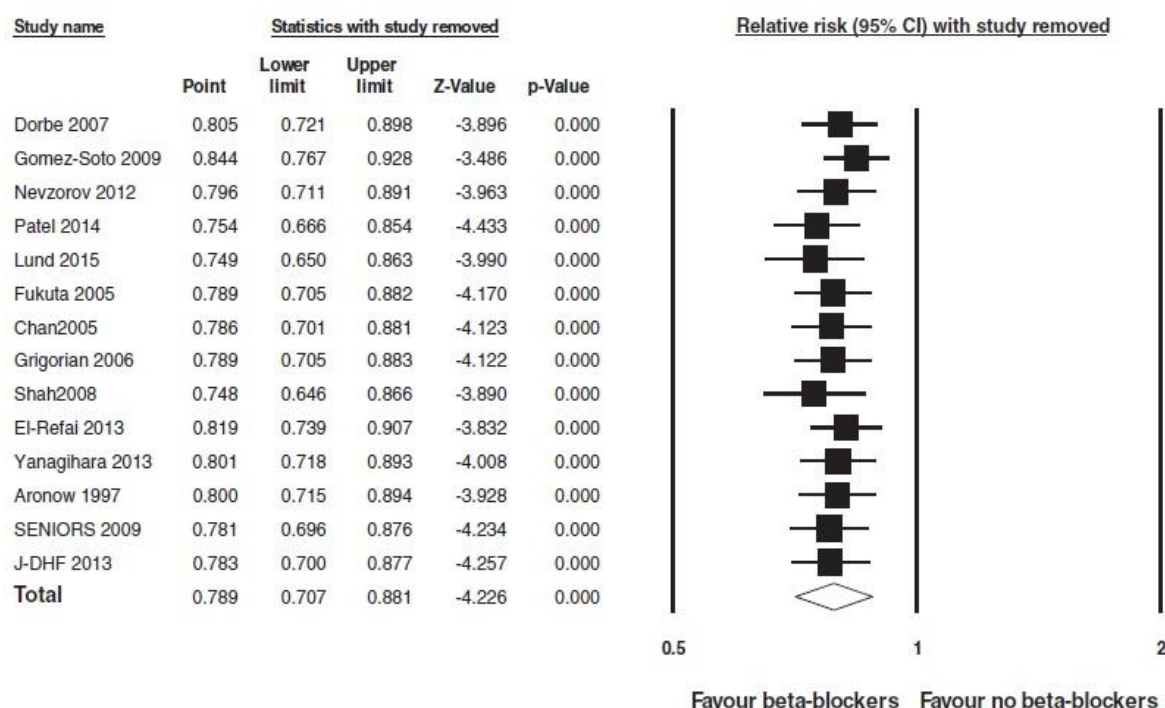
Aldo-DHF: Antagonista do recetor de aldosterona na insuficiência cardíaca diastólica; ARA: antagonista dos recetores de angiotensina; ARM: antagonista dos recetores mineralocorticóides; BNP: peptídeo natriurético B; CHARM-Preserved: avaliação da redução da mortalidade do candesartan na insuficiência cardíaca; CV: cardiovascular; DIG-PEF: grupo de investigação com digitálicos; ELANDD: efeitos da administração a longo prazo de nebivolol nos sintomas clínicos, capacidade de exercício físico e função do ventrículo esquerdo nos doentes com insuficiência cardíaca diastólica; FA: fibrilhação auricular; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IC: insuficiência cardíaca; IECA: inibidor da enzima de conversão da angiotensina; I-PRESERVE: papel do irbesartan num estudo de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; Japanese-DHF: estudo japonês sobre a insuficiência cardíaca diastólica; NT-proBNP: fragmento N-terminal do BNP; NYHA: critérios da *New York Heart Association*; PARAMOUNT: comparação entre o LCZ696 e o valsartan em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; PEP-CHF: perindopril em doentes idosos com insuficiência cardíaca crónica; RELAX: ação dos inibidores da fosfodiesterase-5 na melhoria da apresentação clínica e da capacidade ao exercício físico em doentes com insuficiência cardíaca diastólica; SENIORS: estudo sobre os efeitos do nebivolol na mortalidade e hospitalizações de doentes com insuficiência cardíaca; TOPCAT: tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada com antagonistas dos mineralocorticóides; VE: ventrículo esquerdo; VO_2 : consumo de oxigénio.

Retirado e adaptado de Ponikowski et al. (2016)⁵, de Basaraba e Barry (2015)¹⁰ e de Becher et al (2015)¹⁵.

Relativamente à utilidade dos bloqueadores β no tratamento da IC-FEP tem havido alguma controvérsia. Os bloqueadores β ao provocarem uma redução da frequência cardíaca, redução da quantidade de oxigénio que o miocárdio necessita e redução da pressão arterial, podem levar à diminuição da hipertrofia ventricular¹⁶ e de outras alterações fisiopatológicas associadas à IC-FEP e assim poderem ter utilidade terapêutica. No estudo SENIOR, o uso de nebivolol associou-se a uma redução significativa da mortalidade (14%) ao fim de 1,8 anos de *follow-up*, ao contrário dos resultados negativos verificados no estudo Japanese-DHF (carvediol) e ELANDD (nebivolol).

Mais recentemente, Fukuta et al (2017)¹⁷ publicaram um estudo de metanálise (estudos observacionais e randomizados controlados) sobre os resultados dos efeitos dos bloqueadores β na taxa de hospitalização e na taxa de mortalidade em doentes com IC-FEP. Neste estudo, os autores concluíram que globalmente os bloqueadores β reduziram a mortalidade em 21% (RR 0,79; IC95% 0,71-0,88) (Figura 5). No entanto, na subanálise do grupo de doentes incluídos apenas em ensaios clínicos randomizados e controlados, não se verificou uma redução significativa da mortalidade com o uso de bloqueadores β (RR 0,80; IC95% 0,61-1,05). Na análise do *endpoint* composto (mortalidade + hospitalizações por IC) (Figura 5) também não houve resultados positivos. Estes resultados, em conjunto, apontam para a necessidade de planear futuros ensaios clínicos randomizados e controlados com poder estatístico adequado para confirmar ou não o potencial benefício dos bloqueadores β no tratamento da IC-FEP¹⁷.

A – Efeito dos bloqueadores β sobre a mortalidade na ICFEP



B – Efeito dos bloqueadores β sobre o *endpoint* composto (mortalidade + hospitalizações por IC)

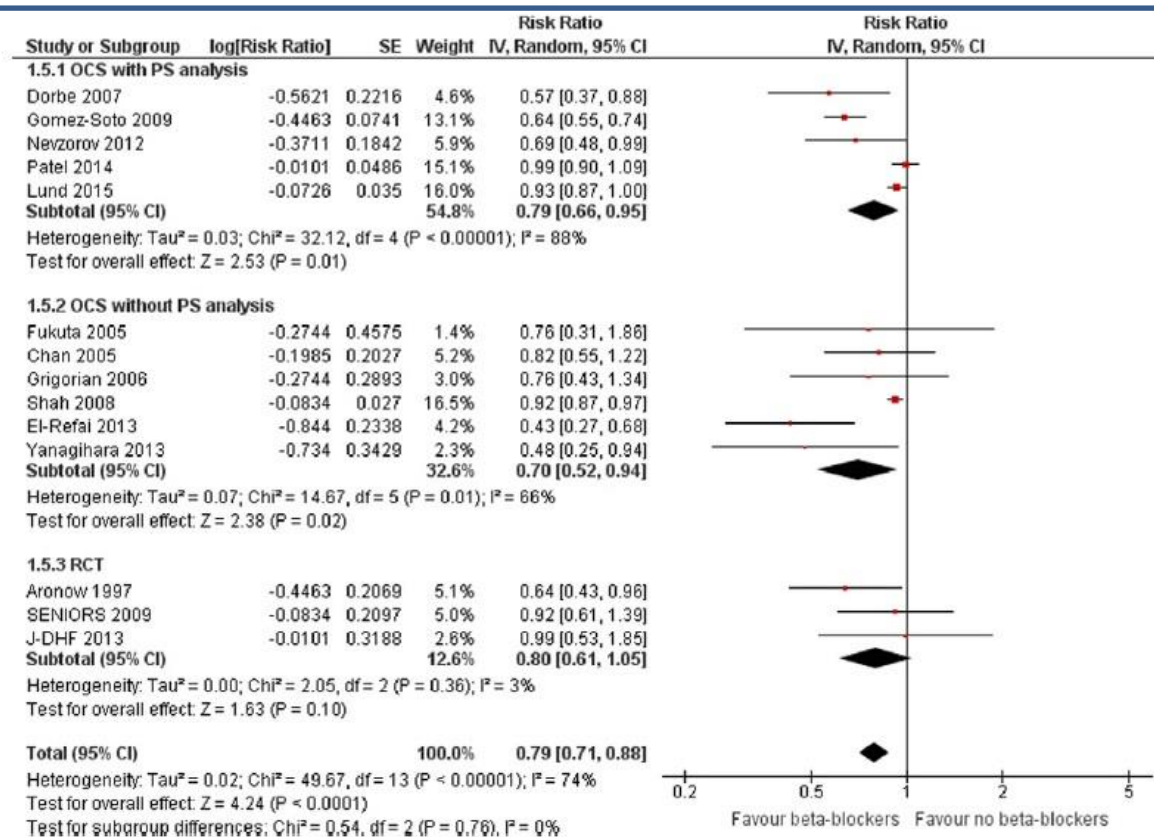


Figura 5.

A – *Forest plot* do efeito dos bloqueadores β sobre a mortalidade na ICFEP.

OCS: estudo de coorte observacional; PS: pontuação de propensão; RCT: ensaios randomizados e controlados.

B – *Forest plot* do efeito dos bloqueadores β sobre o *endpoint* composto (mortalidade + hospitalizações por IC).

Retirado e adaptado de Fukuta et al (2017)¹⁷.

De entre os vários motivos para que os estudos clínicos randomizados realizados até à data não terem mostrado benefícios, uma seleção inadequada dos doentes estará seguramente na sua origem. De acordo com as características dos doentes incluídos nos grandes estudos, como se pode ver na Tabela 3, é necessário pôr a questão de que estes estudos poderão ter incluído os doentes “errados”. No entanto, o problema não se pode apenas dever à má seleção dos doentes, o facto de pouco ainda se conhecer sobre a ICFEP ajudou certamente à escolha de más opções na conduta destes ensaios clínicos. Atualmente sabe-se que a ICFEP não se trata apenas de um quadro de disfunção diastólica ou sistólica, pois muitos destes doentes apresentam também perturbações da vasodilatação, da incompetência cronotrópica e da hipertensão pulmonar. Assim, a ICFEP pode então ser considerada uma síndrome de diminuição das reservas cardíacas com afetação simultânea noutros órgãos, visto muitos dos parâmetros estarem alterados¹⁸.

Futuros ensaios clínicos (fase II e III) podem aproveitar os avanços já estabelecidos na categorização fenotípica que permitirá, por um lado, selecionar mais adequadamente potenciais indivíduos, combinando assim o mecanismo de um fármaco em particular com um fenótipo de ICFEP específico e por outro lado aproveitando a fenotipagem prévia dos participantes do estudo (utilizando o sangue guardado em “serotecas” e os dados e das imagens cardíacas guardadas informaticamente, juntamente com outras potenciais ferramentas), vai permitir o desenvolvimento/construção de “fenomapas”. Assim, os investigadores vão poder utilizar as assinaturas fenotípicas resultantes para determinar qual o grupo de doentes que tem maior probabilidade de beneficiar de uma terapêutica em particular¹⁹.

Um dos alvos terapêuticos potenciais que tem vindo a ser estudado é o da sinalização pelo GMPc e a via dos nitratos/nitritos (com formação de NO independente da NOS) que se pode ver na Figura 6.

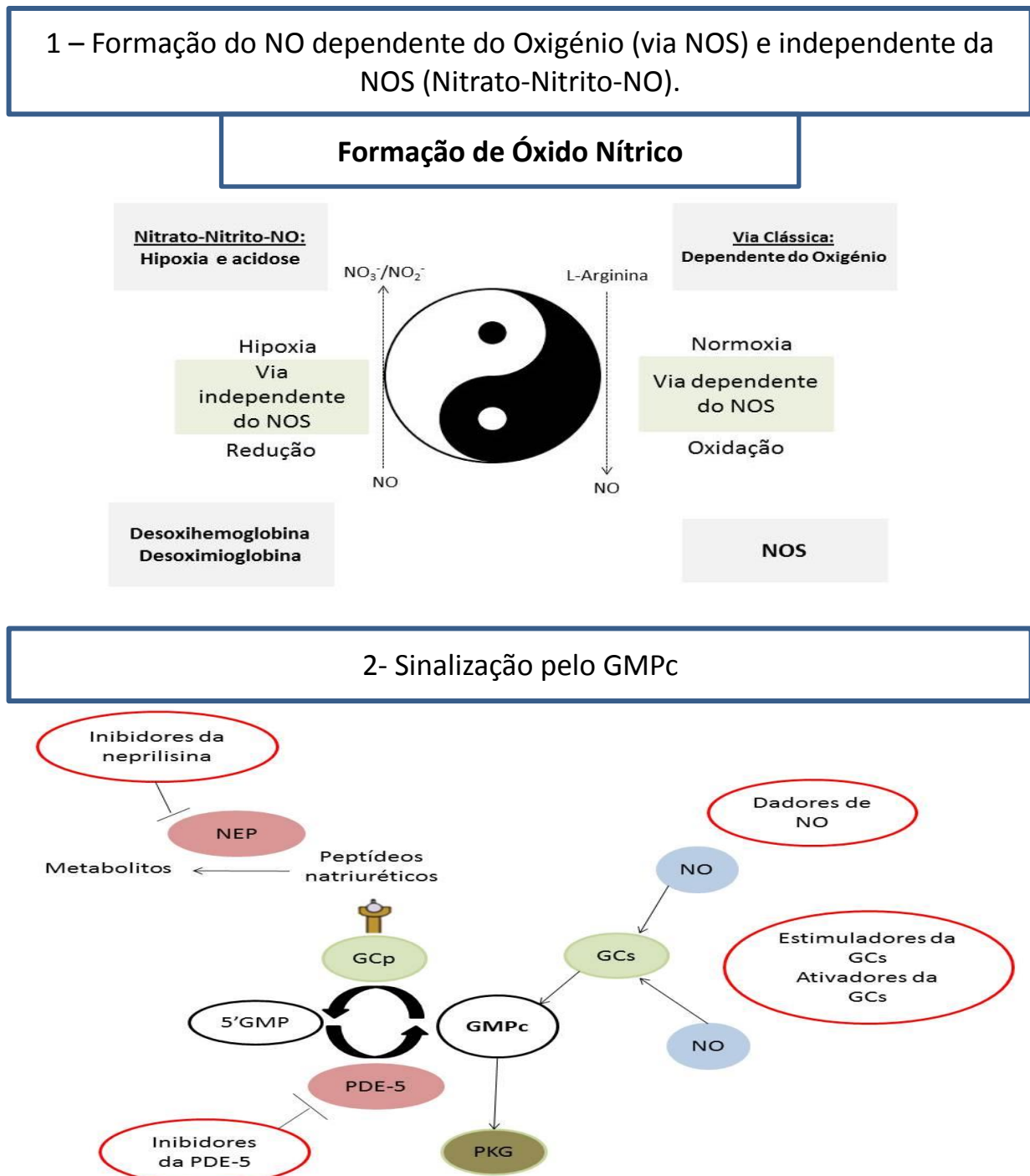


Figura 6. Formação do NO dependente do Oxigénio (via NOS) e independente da NOS (Nitrato-Nitrito-NO) e sinalização pelo GMPc.

1 – A NOS requer oxigénio molecular para conversão de L-arginina em NO e citrulina. Em ambientes de hipoxia, a geração de NO mediada por NOS é muito ineficiente. Por outro lado, a ativação da via do nitrato/nitrito em NO ocorre mais no contexto de isquemia e acidose e opera em grande parte através da via independente da NOS e é principalmente impulsionada pela desoxihemoglobina (o que é ideal na ICFEP porque é gerado NO “quando” e “onde” é necessário

Retirado de Chirinos e Zamani (2016)²⁰.

2 – Estimulação da sinalização pelo GMPc. A estimulação da sinalização pelo GMPc pode ser feita via: inibição da sua degradação (por inibidores da fosfodiesterase tipo 5); ativação da guanilil ciclase solúvel (GCs) (através de dadores de NO ou da sua ativação direta pelos estimuladores/ativadores da GCs); inibição da neprilisina, potenciando a ativação da guanilil ciclase particulada pelos peptídeos natriuréticos. GCP: Guanilil ciclase particulada; GCs: guanilil ciclase solúvel; GMPc: monofosfato cíclico de guanosina; NEP: neprilisina; NO: monóxido de azoto; PDE5: fosfodiesterase tipo 5; PKG: proteína cínase dependente de GMPc.

Retirada e adaptada de Komajda e Lam²¹.

Os novos ensaios clínicos atualmente em curso encontram-se listados na Tabela 4.

Tabela 4. Novos ensaios clínicos em curso sobre ICFEP

Estudo clínico	Alvo/Intervenção	Tamanho da amostra; Fase clínica	Crítérios de inclusão (caraterísticas dos doentes)
FAIR-HFPEF ^a	Deficiência de ferro: carboximaltose férrica	N=260; fase II	NYHA II-III, FEVE >45, a tomar diuréticos, hospitalização por IC há menos de 12 meses OU E/e' >13 OU NT-proBNP >300 pg/mL OU BNP >100 pg/mL
Mito-HFPEF ^b	Deficite energético: bendavia (potenciador mitocondrial)	N=42; fase IIa	FEVE ≥45%, E/e' >14 OU E/e' >9-14 e NT-proBNP >220 pg/mL
EDIFY ^c	FC: ivabradina (inibição do nó sinusal)	N=400; fase II	Ritmo sinusal, FC >70, NYHA II-III, FEVE ≥45%, E/e' >13 OU e' <10/8, NT-proBNP ≥220 pg/mL, BNP ≥80 pg/mL

Ex-DHF ^d	Treino de resistência	N=320; fase IIb	VO ₂ <25, FE ≥50, E/e' >15, NT-proBNP >220 pg/mL
OPTIM-EX ^e	Treino de alta intensidade	N=180; fase IIb	FE >50%, NYHA II/III, E/e' >15 ou E/e' 8-15 e NT-proBNP >220 pg/mL e BNP ≥80 pg/mL
SOCRATES-preserved ^f	Deficiência de GMPc: vericiguat (estimulação da guanilil ciclase solúvel)	N=470; fase IIb	FE ≥45%, NT-proBNP >300 pg/mL, BNP >100 pg/mL
PARAGON-HF ^g	Deficiência de GMPc: LCZ696 (inibidor da neprilisina)	N=4300; fase III	FE ≥45%, NYHA II-IV, hipertrofia do VE, hospitalizações por IC nos últimos 9 meses, aumento do NT-proBNP

^aEfeito do ferro intravenoso (carboximaltose férrica) na tolerância ao exercício físico, sintomas e qualidade de vida em doentes com ICFEP e deficiência de ferro, com ou sem anemia. “End-Point” principal: modificação na prova dos 6 minutos de marcha.

^bUma prova exploratória de farmacologia clínica sobre o efeito de uma infusão intravenosa única de Bendavia durante 4 horas em doentes hospitalizados com ICFEP. Bendavia é um teste tetra peptídeo, que restringe o desacoplamento da cadeia da membrana mitocondrial, protege a síntese de ATP e inibe a geração de ROS. “End-Points” principais: E/e' durante o exercício, dose ideal e segurança.

^cO efeito da ivabradina vs placebo na função cardíaca, capacidade de praticar exercício físico e ativação neuroendócrina em doentes com ICFEP crónica. “End-points” principais: E/e, NTproBNP, prova de 6 minutos de marcha.

^dEstudo randomizado, prospectivo e controlado para determinar o efeito da prática de exercício físico em doentes com ICFEP associado a agravamento crónico da IC. . “End-point” principal: Score clínico composto (score de Packer).

^eOtimização da prática de exercício físico na prevenção e tratamento da IC diastólica. “End-points” principais: VO₂, E/e', Volume indexado da aurícula esquerda, NT-pro-BNP.

^fEstudo de fase IIb sobre o efeito da toma de vericiguat em doentes com ICFEP que tenham um agravamento do quadro de IC crónica. . “End-points” principais: Volume da aurícula esquerda, NT-pro-BNP.

[§]Eficácia e segurança do LCZ696 em comparação com o valsartan na morbilidade e mortalidade dos doentes com ICFEP. “End-point” composto: morte de causa cardiovascular e hospitalizações totais (recorrentes) por IC.

BNP: peptídeo natriurético B; cGMP: guanilil monofosfato cíclico; E/e': rácio entre a velocidade do fluxo diastólico precoce da válvula mitral e a velocidade diastólica precoce do anel mitral; FE: fração de ejeção; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IC: insuficiência cardíaca; FC: frequência cardíaca; NYHA: critérios da *New York Heart Association*; NT-proBNP: fragmento N-terminal do BNP; VE: ventrículo esquerdo; VO₂: consumo de oxigénio.

Retirado e adaptado de Senni et al¹².

Estratégia terapêutica da ICFEP de acordo com os fenótipos

Como mencionado no capítulo anterior o tratamento atual é muitas vezes ineficaz e insatisfatório (Tabela 3) e estão em curso novos ensaios clínicos (Tabela 4), pelo que é urgente e necessário mudar de paradigma na estratégia terapêutica e que uma das grandes mudanças será baseada na caracterização do fenótipo predisponente e no fenótipo de apresentação clínica que se apresenta de seguida.

Existem atualmente várias ferramentas para fazer a fenotipagem que vão desde uma infinidade de biomarcadores a modalidades abrangentes de imagens cardiovasculares. Assim, estas novas ferramentas juntamente com a genómica podem melhorar a caracterização de síndromes heterogéneas como a ICFEP¹⁹ que levarão inevitavelmente à implementação de novas abordagens terapêuticas, certamente mais individualizadas e de acordo com o principal fenótipo (Tabela 5).

Tabela 5. Estratégia de tratamento de ICFEP específica do fenótipo usando uma matriz de fenótipos de predisposição e fenótipos de apresentação

Fenótipos de apresentação clínica da ICFEP						
Fenótipos de predisposição da ICFEP		Congestão pulmonar	+Incompetência cronotrópica	+Hipertensão pulmonar	+Fraqueza muscular esquelética	+Fibrilhação auricular
	Excesso de peso/obesidade/ DM tipo 2	- Diuréticos (de ansa no diabéticos) - Restrição calórica -Estatinas -Nitratos inorgânicos/nitrat o -Sacubitril -Espironolactona	+ <i>pac</i> ing auricular adaptado a frequência	+Vasodilatadores pulmonares (inibidores da PDE-5)	+Programa de exercício físico	+Cardioversão +Controlo da frequência cardíaca +Anticoagulação
	+Hipertensão arterial	+IECAs/ARAs	+IECAs/ARAs + <i>pac</i> ing auricular adaptado a frequência	+IECAs/ARAs +Vasodilatadores pulmonares (inibidores da PDE-5)	+IECAs/ARA +Programa de exercício físico	+IECAs/ARAs +Cardioversão +Controlo da frequência cardíaca +Anticoagulação
	+Disfunção renal	+Ultrafiltração (se necessário)	+Ultrafiltração (se necessário) + <i>pac</i> ing auricular adaptado a frequência	+Ultrafiltração (se necessário) +Vasodilatadores pulmonares (inibidores da PDE-5)	+Ultrafiltração (se necessário) +Programa de exercício físico	+Ultrafiltração (se necessário) +Cardioversão +Controlo da frequência cardíaca +Anticoagulação

	+Doença coronária	+IECAs +Revascularização	+IECAs +Revascularização + <i>pacing</i> auricular adaptado a frequência	+IECAs +Revascularização +Vasodilatadores pulmonares (inibidores da PDE-5)	+IECAs +Revascularização +Programa de exercício físico	+IECAs +Revascularização +Cardioversão +Controlo da frequência cardíaca +Anticoagulação
--	-------------------	-----------------------------	--	--	---	--

ARA: antagonistas dos recetores da angiotensina; DAC: doença coronária; DM: diabetes *mellitus*;

ICFEP: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; IECA: inibidor da enzima de conversão da angiotensina; PDE-5: inibidor da fosfodiesterase-5 (exemplo udenafil).

Retirado e adaptado de Sanjiv et al¹³.

Shah et al (2016)¹³ propõe uma abordagem gradual (começando no canto superior esquerdo da matriz presente na Tabela 5) com recomendações gerais de tratamentos, presumivelmente benéficas para a grande maioria dos doentes com ICFEP, na medida em que abordam o fenótipo de apresentação da congestão pulmonar e o fenótipo de predisposição de excesso de peso/obesidade, presente em mais de 80% dos doentes com ICFEP. Etiologias raras, como pericardite constrictiva, doença cardíaca valvular, IC de alto débito ou cardiomiopatias infiltrativas já foram entretanto excluídas, mesmo antes desta abordagem inicial. Subsequentemente, os mesmos autores propõem recomendações suplementares (+) para características fenotípicas adicionais relacionadas com a predisposição quando se descola para baixo na matriz e para características fenotípicas adicionais relacionadas com a apresentação quando se descola para a direita na matriz. A hipertensão arterial, a disfunção renal e a doença coronária são fenótipos de predisposição adicionais a ter em conta na abordagem terapêutica. Relativamente aos fenótipos adicionais de apresentação clínica, nos quais intervenções terapêuticas específicas podem ser significativas, incluem-se a incompetência cronotrópica, a hipertensão pulmonar (especialmente a pré-capilar e pós-capilar combinada), a fadiga/fraqueza do músculo esquelético e a fibrilhação auricular. Apenas as medidas terapêuticas indicadas a negrito na Tabela 5 estão atualmente estabelecidas e é sobretudo essas que vamos abordar. Todas as outras medidas terapêuticas requerem testes adicionais em fenótipos específicos e aguardam certamente os resultados de ensaios clínicos, alguns dos quais já em curso, figuram na Tabela 4.

1. Fenótipo de congestão pulmonar/síndrome metabólico

O fenótipo de congestão pulmonar/risco metabólico é considerado o mais abrangente de ICFEP, porque, por definição, os doentes com IC têm evidência de congestão pulmonar em repouso ou durante o exercício e porque o excesso de peso/obesidade é extremamente prevalente nestes doentes²². No estudo ALLHAT, segundo Shah et al (2016)¹³, que englobava doentes com hipertensão associado a mais um fator de risco cardiovascular, observou-se que o excesso de peso/obesidade foi o principal preditor de desenvolvimento da ICFEP.

Diuréticos O uso de diuréticos em doentes com ICFEP é de extrema importância visto que ao diminuir o enchimento do VE provoca um alívio dos sintomas de IC, reduz a pressão na artéria pulmonar e melhora o enchimento do ventrículo direito (VD). A sua eficácia está associada ao restauro da relação pressão-natriurese na presença de inflamação da microvasculatura renal²³. A administração cuidadosa de diuréticos pode contribuir para a redução do risco de insuficiência renal, pois os pacientes com ICFEP são normalmente mais sensíveis a reduções excessivas da pré-carga¹.

Controlo do peso/exercício físico Os pacientes com ICFEP são predominantemente obesos, o que leva ao aumento de fatores pro-inflamatórios e da sobrecarga do coração. Assim, nestes doentes, a perda de peso é considerada mandatória para haver uma melhoria do quadro clínico e uma melhor proteção do coração³. Kitzman et al (2016)²⁴ reportaram num estudo que 20 semanas de dieta com restrição calórica eram viáveis e seguras em doentes idosos e obesos com ICFEP, e que aqueles melhoraram significativamente dos seus sintomas, o consumo de oxigénio e a qualidade de vida melhoraram também, sendo que a melhoria da qualidade de vida foi substancialmente superior com a dieta do que com a prática de exercício físico; a combinação de dieta e prática de exercício teve efeitos aditivos e produziu uma grande melhoria no consumo de oxigénio (avaliada pelo aumento significativo de outras cinco medidas na *performance* física que são independentes do excesso de peso do doente, entre elas, a reserva de oxigénio, o tempo de exercício até à exaustão, a distância percorrida em 6 minutos de caminhada e a força nos membros inferiores). O aumento do consumo de oxigénio está intimamente correlacionado com a diminuição do índice de massa corporal do doente e diminuição dos marcadores de inflamação, o que suporta a hipótese de que o excesso de

peso/obesidade contribui para a intolerância ao exercício físico nos doentes com ICFEP através do sistema inflamatório¹³. Em alguns pacientes já é proposto fazer-se cirurgia bariátrica. Alguns estudos comprovam que as funções diastólica do VE e vascular melhoram com a perda de peso que resulta da cirurgia bariátrica. No entanto estes estudos não foram ainda realizados em pacientes com ICFEP³.

Estatinas A presença de inflamação sistémica suporta o uso de estatinas na ICFEP pois estas melhoram a disfunção endotelial e restabelecem a biodisponibilidade do óxido nítrico (NO) (restabelecendo o potencial redox), independentemente de serem maioritariamente utilizadas pelo seu efeito redutor do colesterol/LDL-C²⁵. A análise de material de biópsia endomiocárdica revelou que doentes com ICFEP tratados com estatinas tinham uma redução da nitrotirosina miocárdica, aumento da atividade da proteína cínase G miocárdica e diminuição da hipertrofia dos cardiomiócitos¹³. As estatinas tornam menos provável o aparecimento de fibrilhação auricular e a taquicardia ventricular nos doentes com ICFEP, patologias que são responsáveis pela maioria das mortes nestes doentes²⁵. Em estudos mais recentes, o uso das estatinas foi associado a uma sobrevida superior quando comparado com o seu não uso e houve uma redução de todas as causas de morte nestes pacientes⁷. Alehagen et al (2015)²⁶, estudaram prospectivamente 4148 doentes (2074 a tomar estatinas e 2074 não medicadas com estatinas) com ICFEP (FEVE > 50%) e verificaram que o uso de estatinas foi associado a uma maior taxa de sobrevida ao ano (85,1% vs 80,9%; HR 0,80, IC_{95%} 0,72-0,98; p< 0,01), à redução da mortalidade de causa cardiovascular (HR 0,86, IC_{95%} 0,75-0,98; p = 0,026) e redução da mortalidade por todas as causas (HR 0,89; IC_{95%} 0,82-0,96; p = 0,003).

Óxido nítrico/via de sinalização do GMPc Na cascata de sinalização da ICFEP fisiopatologicamente alterada, os cardiomiócitos estão privados do NO e do GMPc devido às alterações da comunicação parácrina entre as células endoteliais inflamadas e os cardiomiócitos, como já mencionado (Figura 4). Os dadores de NO orgânico são potencialmente úteis na ICFEP pois podem restabelecer o conteúdo miocárdico de NO e concomitantemente corrigir a pressão arterial elevada¹³. O estudo NEAT-HFPEF, citado por Shah et al (2016)¹³, teve o objetivo de avaliar o papel do mononitrato de isossorbido na melhoria da tolerância ao exercício físico em doentes com ICFEP, mas não demonstrou melhorias na capacidade da execução das atividades diárias nem na qualidade de

vida⁷. Apesar de este estudo poder ser interpretado como uma barreira à hipótese do uso de NO na ICFEF, é necessário ter em mentes vários aspetos. Os nitratos orgânicos podem produzir efeitos hipotensores superiores aos esperados em doentes com ICFEF ou possivelmente alterarem o débito cardíaco devido à redução excessiva da pré-carga com a consequente diminuição do débito cardíaco. Os nitratos orgânicos aumentam os níveis locais de NO e requerem a bioativação nos tecidos, sendo que estes últimos associam-se a tolerância farmacológica, enquanto que os efeitos hipotensores dos mesmos podem diminuir cronicamente a pressão de perfusão renal, o que é contrabalançado pela retenção renal de sódio (conduzindo à pseudotolerância). Mas, mais importante, é o facto de nitratos orgânicos como o mononitrato de isossorbido poderem causar disfunção endotelial, a qual tem um papel central na cascata de sinalização da ICFEF¹³.

No entanto, em oposição aos nitratos orgânicos, a via dos nitratos inorgânicos/nitrito representa uma alternativa importante para se restabelecer a sinalização de NO na ICFEF. Atualmente o nitrito é conhecido por funcionar como uma reserva de NO *in vivo*. O nitrito é preferencialmente reduzido a NO na presença de hipoxia e acidose, as quais ocorrem durante o exercício físico, sendo o NO produzido e distribuído para zonas com maior necessidade metabólica, como os músculos esquelético e cardíaco. As preparações de nitrito mostraram ser capazes de melhorar a rigidez das artérias e melhorar a vasodilatação sistémica durante o exercício físico em doentes com ICFEF e esta pode ser uma estratégia terapêutica importante nos doentes com ICFEF.

Como se depreende do que foi mencionado, na ICFEF, as características para uma intervenção vasoativa ideal são (1) não reduzir a pressão arterial em repouso, para assim se evitar a hipotensão; (2) provocar uma melhoria da vasodilatação induzida pelo exercício e diminuir o enchimento excessivo do VE durante a prática de exercício físico; (3) ter seletividade para melhorar a vasodilatação local em ambientes acidóticos/hipóxicos, para assim se direccionar o fluxo sanguíneo para as exigências metabólicas; (4) diminuição da carga sistólica final, o qual provavelmente contribui para a disfunção diastólica. Os nitratos inorgânicos/ nitrito satisfazem estas quatro características²⁰.

Um número substancial de doentes com ICFEF tem associado hipertrofia ventricular patológica com fibrose intersticial. Este processo levou à tentativa de desenvolvimento de bloqueadores dos ativadores implicados à estimulação intrínseca dos supressores que contribuem para estas mudanças.

A proteína cínase G (PKG) é uma substância com potentes efeitos antifibrótico e antihipertrófico dos miócitos e fibroblastos, havendo já múltiplas terapêuticas que utilizam a PKG na prática clínica. A estimulação da PKG requer GMPc, este é degradado pelas fosfodiesterases¹³. Assim, o sildenafil que atua como um inibidor da fosfodiesterase-5 (PDE-5), leva a um aumento do GMPc, o qual provoca um aumento da atividade da PKG, produz benefícios quer vasculares quer ao nível do miocárdio, provocando uma diminuição da hipertrofia cardíaca, da fibrose⁷ e da disfunção ventricular. Atua, ainda, no sentido de diminuir a pressão da artéria pulmonar⁶ por provocar vasodilatação.

A administração de ativadores ou estimuladores da guanilil ciclase solúvel (GCs) (Figura 6) pode ser útil na correção da biodisponibilidade de NO no miocárdio dos doentes com ICFEP, estimulando também, de forma direta e independente do NO, a produção de GCs⁷. Sabe-se que a hipertensão pulmonar está associada a disfunção endotelial, comprometimento da síntese de NO e consequente estimulação insuficiente da GCs. Assim, foi demonstrado no PATENT *trial*, que o uso do riociguat, um estimulador administrado por via oral da GCs, provoca uma melhoria da tolerância ao exercício físico e da qualidade de vida nos doentes com hipertensão pulmonar¹³.

Via da neprilisina Devido ao predomínio de remodelação do VE, a estimulação da produção de peptídeos é menos marcada na ICFEP em relação à ICFEC. Os peptídeos vasoativos são degradados por uma endopeptidase, a neprilisina. Assim, a inibição da neprilisina diminui a degradação dos peptídeos vasoativos¹³, provocando assim um aumento da concentração dos péptidos natriuréticos, como o péptido natriurético auricular (ANP) e péptido natriurético cerebral (BNP), secretados nas aurículas e ventrículos respetivamente, em resposta ao aumento da pressão arterial, do volume e da distensão cardíaca²⁷, os quais promovem um aumento da diurese e da vasodilatação¹¹. O LCZ696 é uma molécula que tem associado na sua composição um bloqueador do recetor da angiotensina, o valsartan, e um inibidor da neprilisina, o sacubitril²⁸. Estão a decorrer vários estudos, como o PARAMOUNT *trial* e PARAGON-HF *trial* (Tabela 4) onde se pretende avaliar o uso deste composto nos doentes com ICFEP¹³.

Fibrose miocárdica A matriz extracelular é composta por proteínas fibrilares, como o colagénio e a elastina, por proteínas não fibrilares, como os aminoglicanos, fibronectina e laminina, e por proteínas

bioativas, como o fator de crescimento β e metaloproteinases da matriz. O controlo homeostático do colagénio é especialmente importante na disfunção diastólica da IC. A ICFEP está normalmente associada a fibrose intersticial e reativa, sendo que a extensão das ligações de colagénio tendem a ser superiores na ICFEP em relação à ICFC. Os fibroblastos cardíacos controlam a homeostasia do colagénio nos corações sem doença, mas na ICFEP, os fibroblastos são convertidos em miofibroblastos por exposição ao fator de crescimento beta, como resultado na infiltração do miocárdio por monócitos/macrófagos. Atualmente 3 agentes terapêuticos foram testados para verificar a sua eficácia em modificar a matriz extracelular em doentes com ICFEP: a espironolactona no TOPCAT *trial*, o valsartan/sacubitril no PARAMOUNT *trial* e a torsemida. No estudo TOPCAT, a espironolactona, um antagonista do recetor mineralocorticóide, falhou na redução do primeiro objetivo do estudo [nenhuma diferença na morte de causa cardiovascular combinada, paragem cardíaca revertida ou hospitalizações por IC (19% vs 20%; $p=0,14$)] mas não falhou nos doentes que apresentavam um elevado BNP. Por outro lado, no estudo PARAMOUNT, foram observados nos doentes com ICFEP, efeitos benéficos do valsartan/sacubitril, predominantemente uma diminuição significativa do fragmento N-terminal do BNP (NT-proBNP) e do volume da AE. Estes efeitos suportam a terapia específica da fibrose para pacientes com ICFEP com modificação avançada da matriz extracelular. A torsemida, um diurético de ansa, afeta as ligações do colagénio, e o seu uso demonstrou melhorar a disfunção diastólica do VE em pacientes com doença cardíaca hipertensiva (a torsemida interfere com a enzima lisil-oxidase, que regula as “cross-linking” do colagénio no miocárdio humano e também em doentes com IC crónica)¹³.

2. Hipertensão arterial

A hipertensão arterial está presente em mais de 80% dos casos de ICFEP, sendo considerada a principal causa das comorbilidades associada à doença, isto é, a que tem maior impacto na doença e, portanto, é a mais importante a tentar controlar¹⁶. Nos doentes com ICFEP aguda descompensada com elevada pressão arterial, os sintomas podem melhorar drasticamente com a descida da pressão arterial por si só, mesmo sem o controlo da diurese. No entanto, em doentes com ICFEP crónica, há algumas incertezas relativamente à adição de fármacos que reduzam a pressão arterial, relativamente a algum

benefício que possam causar nestes doentes. Apesar disso, o tratamento da hipertensão arterial em pacientes com indicações relacionadas com complicações macrovasculares não relacionadas com IC, como por exemplo enfarte agudo do miocárdio, continua a ser um importante objetivo nos doentes com ICFEP. A este respeito, vale a pena referir que grandes ensaios confirmaram a segurança e a boa tolerância dos IECAs e aos antagonistas do recetor da angiotensina (ARA) como medicamentos anti-hipertensores no contexto de ICFEP. Os diuréticos, a espironolactona e os IECA/ARAs são, por conseguinte, as primeiras escolhas para controlar a pressão arterial com base nos dados atualmente disponíveis. Embora seja verdade que os IECAs previamente testados e os ARAs não reduziram a mortalidade, o aumento da qualidade de vida pode ser a melhor estratégia em doentes com ICFEP, visto estes doentes serem frequentemente idosos e debilitados. Alguns estudos já concluídos de IECAs/ARAs mostraram benefícios sintomáticos relevantes e redução das hospitalizações por IC. A hipertensão arterial pode afetar a remodelagem ventricular e promover a disfunção diastólica na ICFEP devido à sobrecarga miocárdica ou à inflamação sistémica. A importância da sobrecarga não é clara pois, num VE concentricamente remodelado com fração de ejeção normal, uma relação favorável de Laplace protege o miocárdio do VE de aumentos de carga provocados com aumento da pressão arterial¹³.

3. Disfunção renal

A ICFEP promove a disfunção renal através de: aumento da pressão venosa central (redução do gradiente de filtração glomerular), a qual resulta da hipertensão pulmonar e da disfunção do VD; impossibilidade de aumentar o débito cardíaco após vasodilatação arterial devido à incompetência cronotrópica; inflamação sistémica, disfunção endotelial e diminuição da biodisponibilidade de NO, o que reduz o fluxo renal sanguíneo e a excreção de sódio. A disfunção renal promove a ICFEP por piorar a inflamação sistémica, disfunção endotelial e diminuição da biodisponibilidade de NO, devido a mediadores renais específicos como elevados níveis de FGF23 (fator de crescimento de fibroblastos-23), fosfatos, hormona paratiroideia ou toxinas urémicas, baixos níveis de vitamina D ou eritropoietina (conduzindo a uma síndrome renocárdica tipo 3 ou tipo 4). A tolerabilidade limitada da vasodilatação sistémica e a diminuição da excreção de sódio tem importância terapêutica. A ICFEP na presença de

disfunção renal emergiu recentemente como um fenótipo distinto com maior hipertrofia do VE, maior déficit funcional sistólico do VE, alteração da mecânica auricular esquerda, disfunção do VD e mau prognóstico. O último ponto refere-se à hipertensão pulmonar reativa exagerada e portanto discrepante disfunção do VD. Devido à disfunção do VD, o congestionamento venoso central contribui de forma importante para a disfunção renal na ICFEP. A diurese “vigorosa” mas controlada é, portanto, importante em doentes com disfunção renal e ICFEP¹³.

4. Doença coronária

A presença de doença coronária também identifica um fenótipo predisponente de ICFEP distinto, com maior déficit funcional sistólico do VE, mau prognóstico e alta incidência de morte súbita. O uso de IECAs é recomendado para a prevenção de novos eventos cardiovasculares (mecanicisticamente aumentam as concentrações miocárdicas de bradicinina e consequentemente diminuição da disfunção endotelial)¹³. Apesar dos benefícios dos IECAs estarem em grande parte relacionados com as suas propriedades anti-hipertensoras, estão também relacionados com o seu papel na melhoria da função cardíaca, para além da mencionada correção da disfunção endotelial, ao provocarem uma diminuição da produção de angiotensina II¹¹.

5. Incompetência cronotrópica

Muitos pacientes com ICFEP apresentam um compromisso marcado na reserva de débito cardíaco durante o exercício físico, apesar dos valores em repouso serem normais. Esta alteração está relacionada não apenas com a diminuição do volume sistólico, mas também com a incompetência cronotrópica como mostrou o estudo realizado, o qual indicou que a incompetência cronotrópica foi o principal contribuinte para a redução da reserva de débito cardíaco na ICFEP. A importância da incompetência cronotrópica é ainda suportada pela redução da capacidade de exercício físico quando a frequência cardíaca (FC) foi retardada pela ivabradina, visto esta ser um inibidor do nó sino-auricular⁶, reduzindo assim a FC sem ter efeitos inotrópicos negativos. A incompetência cronotrópica foi anteriormente associada à disfunção endotelial e inflamação sistémica, encaixando-se adequadamente

na cascata de sinalização multiorgânica que parece estar na origem do desenvolvimento da ICFEP. Dado que existe uma relação direta entre a reposta da FC à atividade e capacidade aeróbia, está atualmente a decorrer um ensaio clínico para testar se a estimulação auricular adaptável à frequência pode melhorar a capacidade de exercício físico em doentes com ICFEP¹³ (Tabela 4).

6. Hipertensão pulmonar

Evidências recentes têm enfatizado a importância de alterações fisiopatológicas noutros órgãos para além das que ocorrem no coração dos doentes com ICFEP (Figura 4). A hipertensão pulmonar está comumente presente em repouso e os doentes podem desenvolver uma hipertensão pulmonar exagerada em resposta ao exercício. Na ICFEP, as pressões pulmonares podem ser impulsionadas pelo aumento da pressão auricular esquerda e pela vasoconstrição pulmonar que podem levar a hipertensão pulmonar pré-capilar e pós-capilar combinada. Devido à presença de hipertensão pulmonar e de mecanismos de predisposição compartilhados, a disfunção do VD é comum na ICFEP e encontra-se associada a um aumento da morbilidade e mortalidade. Guazi et al (2011)²⁹ recrutaram 44 doentes com ICFEP (sinais e sintomas de IC, disfunção diastólica, fração de ejeção $\geq 50\%$ e pressão sistólica da artéria pulmonar > 40 mmHg) os quais foram randomizados para placebo ou sildenafil (50 mg três vezes ao dia), um inibidor da fosfodiesterase tipo 5; aos 6 meses de *follow-up*, o sildenafil, comparativamente com o placebo, promoveu reduções significativas da pressão média da artéria pulmonar ($- 42,0 \pm 13,0\%$) e melhoria da função do VD [sugerido pelo aumento da excursão sistólica anular tricúspide ($+ 69,0 \pm 19,0\%$) e fração de ejeção ($+ 17,0 \pm 8,3\%$) e pressão auricular direita diminuída ($- 54,0 \pm 7,2\%$)]. Esses efeitos podem ter sido devidos a alterações pulmonares (menor teor de água no pulmão e maior condutividade dos gases alveolares-capilares; $+ 15,8 \pm 4,5\%$), diminuição da resistência pulmonar (resistência arteriolar: $- 71,0 \pm 8,2\%$) e melhoria da função cardíaca esquerda [pressão de encravamento pulmonar: $-15,7 \pm 3,1\%$; índice cardíaco: $+ 6,0 \pm 0,9\%$, tempo de desaceleração: $- 13,0 \pm 1,9\%$; tempo de relaxamento isovolumétrico: $- 14,0 \pm 1,7\%$]. Os resultados foram semelhantes aos 12 meses. No entanto, dois ensaios subsequentes em doentes com hipertensão pulmonar pós-capilar isolada e com hipertensão pulmonar pré-capilar e pós-capilar combinada não conseguiram corroborar esse achado. Um estudo recente relatou uma significativa melhoria da função

vascular pulmonar em resposta à dobutamina em doentes com ICFEP, sendo que a melhoria do acoplamento ventrículo-vascular pulmonar foi obtida predominantemente através da redução da pós-carga, ao invés do reforço da função do VD, destacando assim a importância do tratamento da hipertensão pulmonar na ICFEP. Alterações na função pulmonar predizem o desenvolvimento incidente de ICFEP independentemente da função cardíaca. Os doentes com ICFEP exibem anomalias nas trocas gasosas, tornando-se essas deficiências mais dramáticas aquando do exercício físico, devido às altas pressões de enchimento do VE durante o *stress*. Doentes com ICFEP com edema pulmonar intersticial apresentam maiores anomalias vasculares pulmonares e disfunção do VD, apoiando assim o uso de terapias agressivas para reduzir cronicamente as pressões de enchimento do coração esquerdo nestes doentes¹³.

7. Fraqueza muscular esquelética

A tolerância ao exercício pode ser objetivamente medida através do pico de consumo de oxigénio (VO_2). Múltiplos estudos indicaram que o produto da diferença entre o débito cardíaco e o oxigénio arteriovenoso ($\Delta A\text{-VO}_2$) está significativamente reduzido na ICFEP. Os doentes com ICFEP têm associado anomalias na massa muscular esquelética, composição, densidade capilar e metabolismo oxidativo. Estes doentes têm ainda uma percentagem reduzida de massa muscular e um aumento da gordura intramuscular, o que reduz a densidade capilar, aumentando a distância que o oxigénio tem de percorrer desde os capilares até às fibras musculares. Logo, nos doentes com ICFEP, a redução da densidade dos capilares está associada a uma redução no VO_2 . Assim, as implicações das anomalias musculares esqueléticas na ICFEP consistem: na confirmação de que esta doença é uma síndrome sistémica que não envolve apenas o coração mas também outros órgãos e que o músculo esquelético e as anomalias cardíacas são estimuladas por fatores, como citocinas pró-inflamatórias originárias de várias comorbilidades; ao contrário do miocárdio, o músculo esquelético tem uma rápida capacidade de regeneração, reparação e crescimento, o qual pode ser explorado pela participação em programas de treino específicos. A maioria dos estudos realizados até à data têm utilizado o treino de resistência. No entanto, os treinos de alta intensidade e treinos de força podem ser

capazes de produzir melhores resultados, apesar de ainda não terem sido examinados sistemicamente¹³.

8. *Fibrilhação auricular*

A presença prévia de fibrilhação auricular (FA) nos doentes com ICFEP acompanha um estágio mais avançado de remodelagem cardíaca, evidenciado por um aumento das dimensões da AE e acompanhado por um agravamento do prognóstico. Por outro lado, a FA incidental na ICFEP também está associada a uma pior função diastólica do VE. Quer a presença de FA prévia quer o aparecimento de FA incidental em doentes com ICFEP sugerem que esforços para restaurar o ritmo sinusal poderão e deverão ser incluídos numa estratégia terapêutica da ICFEP. Para se restabelecer o ritmo sinusal, a cardioversão pode ser recomendada; pois a ablação por cateter-radiofrequência da FA tem um sucesso limitado a longo prazo na ICFEP como mostrou o estudo de Machino-Ohtsuka (2013)³⁰. Naquele estudo, a ablação por cateter-radiofrequência foi realizada em 74 pacientes consecutivos com ICFEP compensada (FEVE > 50%). Durante o período de seguimento de 16 meses, as taxas de sucesso (sem uso de fármacos) do procedimento único ou múltiplo foram 27% (n=20) e 45% (n=33), respetivamente. Se a cardioversão não for bem sucedida, o controlo da FC e a anticoagulação permanente (com NOACs ou dicumarínicos de acordo com o score CHA₂DS₂-Vasc) tornam-se obrigatórios¹³.

Conclusão

A ICFEP, a forma atualmente mais comum de IC, está a aumentar de forma desproporcional à IC FEC, estando associada a morbilidade e mortalidade significativa, sendo esperado que a prevalência desta doença continue a aumentar nas próximas décadas¹⁶. Os ensaios clínicos feitos até à data têm tido resultados negativos relativamente à eficácia na redução da morbi-mortalidade. Até agora, apenas a prática de exercício físico e a perda de peso parecem melhorar a qualidade de vida destes doentes. Pesquisas recentes forneceram uma nova compreensão da base fundamental da disfunção do VE na ICFEP que envolve a inflamação sistémica, distúrbios microcirculatórios coronários, alterações metabólicas e morfo-funcionais dos cardiomiócitos e fibrose do miocárdio. Estes *insights* também forneceram uma visão mais ampla sobre a ICFEP, que inclui o envolvimento da circulação pulmonar, disfunção do VD, fraqueza músculo-esquelética e disfunção renal. Estas novas perspetivas sobre a ICFEP abrem uma série de possíveis novos alvos terapêuticos quer no fenótipo de apresentação clínica de congestão pulmonar/síndrome metabólico quer em fenótipos específicos que podem impulsionar futuros avanços no tratamento e prevenção deste importante distúrbio¹³.

Conflito de interesses

O autor declara não haver qualquer conflito de interesses no que diz respeito ao conteúdo deste texto.

Bibliografia

1. Nanayakkara, S. Kaye, DM. Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Review. *Clin. Ther.* 2015; 37(10):2186-98
2. Jeong EM, Dudley SC Jr. Diastolic dysfunction: potencial new diagnostics and therapies. *Circ J.* 2015;79(3):470-7.
3. Gladden JD, Linke WA, Redfield MM. Heart failure with preserved ejection fraction. *Pflugers Arch.* 2014;466(6):1037-53.
4. van Heerebeek L, Paulus WJ. Understanding heart failure with preserved ejection fraction: where are we today? *Neth Heart J.* 2016;24(4):227-36.
5. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-200.
6. Nicoara A, Jones-Haywood M. Diastolic heart failure: diagnosis and therapy. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2016;29(1):61-7.
7. Kanwar M, Walter C, Clarke M, et al. Targeting heart failure with preserved ejection fraction: current status and future prospects. *Vasc Health Risk Manag.* 2016;12:129-141.
8. Oktay AA, Shah SJ. Diagnosis and management of heart failure with preserved ejection fraction: 10 key lessons. *Curr Cardiol Rev.* 2015;11(1):42-52.
9. Fonseca C, Brito D, Cernadas R, et al. Pela melhoria do tratamento da insuficiência cardíaca em Portugal. *Rev Port Cardiol.* 2017;36(1):1-8.
10. Basaraba JE, Barry AR. Pharmacotherapy of heart failure with preserved ejection fraction. *Pharmacotherapy.* 2015;35(4):351-60.
11. Alsamara M, Alharethi R. Heart failure with preserved ejection fraction. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2014;12(6):743-50.
12. Senni M, Paulus WJ, Gavazzi A, et al. New strategies for heart failure with preserved ejection fraction: the importance of targeted therapies for heart failure phenotypes. *Eur Heart J.* 2014;35(40):2797-815
13. Shah SJ, Kitzman DW, Borlaug BA, et al. Phenotype-specific treatment of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation.* 2016;134(1):73-90.
14. Gu J, Fan YQ, Bian L, et al. Long-term prescription of beta-blocker delays the progression of heart failure with preserved ejection fraction in patients with hypertension: A retrospective observational cohort study. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(13):1421-8.
15. Becher PM, Fluschnik N, Blankenberg S, et al. Challenging aspects of treatment strategies in heart failure with preserved ejection fraction: 'Why did recent clinical trials fail?'. *World J. Cardiol.* 2015;7(9):544-54.
16. Miljkovic LV, Spiroska V. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction – Concept, Pathophysiology, Diagnosis and Challenges for Treatment. *Maced J Med Sci.* 2015;3(3):521-527.
17. Fukuta H, Goto T, Wakami K, Ohte N. The effect of beta-blockers on mortality in heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis of observational cohort and randomized controlled studies. *Int J Cardiol.* 2017;228:4-10.

18. Moura B. Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada: um alvo em movimento. *Rev Port Cardiol.* 2017;32(9):653–655.
19. Shah SJ, Katz DH, Deo RC. Phenotypic spectrum of heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Fail Clin.* 2014;10(3):407-18.
20. Chirinos JA, Zamani P. The Nitrate-Nitrite-NO Pathway and Its Implications for Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Curr Heart Fail Rep.* 2016;13(1):47-59.
21. Komajda M, Lam CS. Heart failure with preserved ejection fraction: A clinical dilemma. *Eur Heart J.* 2014 Apr;35(16):1022-32
22. Haass M, Kitzman DW, Anand IS, *et al.* Body Mass Index and Adverse Cardiovascular Outcomes in Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction Results From the Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection. *Circ Heart Fail.* 2011 May;4(3):324-31
23. van Dijk CG, Oosterhuis NR, Xu YJ, *et al.* Distinct endothelial cell responses in the heart and kidney microvasculature characterize the progression of heart failure with preserved ejection fraction in the obese ZSF1 rat with cardiorenal metabolic syndrome. *Circ Heart Fail.* 2016 Apr;9(4):e002760.
24. Kitzman DW, Brubaker P, Morgan T, *et al.* Effect of Caloric Restriction or Aerobic Exercise Training on Peak Oxygen Consumption and Quality of Life in Obese Older Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016 Jan 5;315(1):36-46.
25. Fukuta H, Goto T, Wakami K, *et al.* The effect of statins on mortality in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of propensity score analyses. *Int J Cardiol.* 2016;214:301-6.
26. Alehagen U, Benson L, Edner M, *et al.* Association Between Use of Statins and Mortality in Patients With Heart Failure and Ejection Fraction of ≥ 50 . *Circ Heart Fail.* 2015 Sep;8(5):862-70.
27. Andersen MB, Simonsen U, Wehland M, *et al.* LCZ696 (Valsartan/Sacubitril) – A possible new treatment for hypertension and heart failure. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2016;118(1):14–22.
28. Sible AM, Nawarskas JJ, Alajajian D, *et al.* Sacubitril/Valsartan: a novel cardiovascular combination agent. *Cardiol Rev.* 2016;24(1):41-7.
29. Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, *et al.* Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: A target of phosphodiesterase-5 inhibition in a 1-year study. *Circulation.* 2011 Jul 12;124(2):164-74
30. Machino-Ohtsuka T, Seo Y, Ishizu T, *et al.* Efficacy, safety, and outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Nov 12;62(20):1857-65.

Agradecimentos

Agradeço ao Exmo. Sr. Dr. Manuel Vaz da Silva, meu orientador, pela competência científica e acompanhamento do trabalho, pela disponibilidade, assim como pelas críticas, correções e sugestões relevantes feitas durante a orientação.

ANEXOS

- Normas da Revista Portuguesa de Cardiologia

Normas de publicação da Revista Portuguesa de Cardiologia

A Revista Portuguesa de Cardiologia, órgão oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia, é uma publicação científica internacional destinada ao estudo das doenças cardiovasculares.

Publica artigos em português na sua edição em papel e em português e inglês na sua edição online, sobre todas as áreas da Medicina Cardiovascular. Se os artigos são publicados apenas em inglês, esta versão surgirá simultaneamente em papel e online. Inclui regularmente artigos originais sobre investigação clínica ou básica, revisões temáticas, casos clínicos, imagens em cardiologia, comentários editoriais e cartas ao editor. Para consultar as edições online deverá aceder através do link www.revportcardiol.org.

Todos os artigos são avaliados antes de serem aceites para publicação por peritos designados pelos Editores (peer review). A submissão de um artigo à Revista Portuguesa de Cardiologia implica que este nunca tenha sido publicado e que não esteja a ser avaliado para publicação noutra revista.

Os trabalhos submetidos para publicação são propriedade da Revista Portuguesa de Cardiologia e a sua reprodução total ou parcial deverá ser convenientemente autorizada. Todos os autores deverão enviar a Declaração de Originalidade, conferindo esses direitos à RPC, na altura em que os artigos são aceites para publicação.

Envio de manuscritos

Os manuscritos para a Revista Portuguesa de Cardiologia são enviados através do link <http://www.ees.elsevier.com/repc>. Para enviar um manuscrito, é apenas necessário aceder ao referido link e seguir todas as instruções que surgem.

Esta revista faz parte do nosso Serviço de Transferência de Artigos. Isto significa que se o Editor considerar que o seu artigo é mais adequado para outra revista parceira, então poderemos perguntar se quer considerar a transferência para uma dessas revistas. Se concordar, o seu artigo será transferido automaticamente em seu nome sem necessidade de reformatar o mesmo. De notar que o seu artigo será enviado novamente para revisão por parte da outra revista. Para mais informação: <http://www.elsevier.com/authors/article-transfer-service>

Responsabilidades Éticas

Os autores dos artigos aceitam a responsabilidade definida pelo Comité Internacional dos Editores das Revistas Médicas (consultar www.icmje.org).

Os trabalhos submetidos para publicação na Revista Portuguesa de Cardiologia devem respeitar as recomendações internacionais sobre investigação clínica (Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial, revista recentemente) e com animais de laboratório (Sociedade Americana de Fisiologia). Os estudos aleatorizados deverão seguir as normas CONSORT.

Informação sobre autorizações

A publicação de fotografias ou de dados dos doentes não devem identificar os mesmos. Em todos os casos, os autores devem apresentar o consentimento escrito por parte do doente que autorize a sua publicação, reprodução e divulgação em papel e na Revista Portuguesa de Cardiologia. Do mesmo modo os autores são responsáveis por obter as respectivas autorizações para reproduzir na Revista Portuguesa de Cardiologia todo o material (texto, tabelas ou figuras) previamente publicado. Estas autorizações devem ser solicitadas ao autor e à editora que publicou o referido material.

Conflito de interesses

Cada um dos autores deverá indicar no seu artigo se existe ou não qualquer tipo de Conflito de Interesses.

Declaração de originalidade

O autor deverá enviar uma declaração de originalidade. Ver anexo I

Protecção de dados

Os dados de carácter pessoal que se solicitam vão ser tratados num ficheiro automatizado da Sociedade Portuguesa de Cardiologia (SPC) com a finalidade de gerir a publicação do seu artigo na Revista Portuguesa de Cardiologia (RPC). Salvo indique o contrário ao enviar o artigo, fica expressamente autorizado que os dados referentes ao seu nome, apelidos, local de trabalho e correio electrónico sejam publicados na RPC, bem como no portal da SPC (www.spc.pt) e no portal online www.revportcardiol.org, com o intuito de dar a conhecer a autoria do artigo e de possibilitar que os leitores possam comunicar com os autores.

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

Todos os manuscritos deverão ser apresentados de acordo com as normas de publicação. Pressupõe-se que o primeiro autor é o responsável pelo cumprimento das normas e que os restantes autores conhecem, participam e estão de acordo com o conteúdo do manuscrito.

NOTA IMPORTANTE! Para que se possa iniciar o processo de avaliação, o documento com o corpo do artigo deverá incluir todos os elementos que fazem parte do artigo: Títulos em português e em inglês; autores; proveniência; palavras-chave e keywords; Resumos em português e em inglês; Corpo do artigo, incluindo as tabelas; bibliografia; legendas das figuras e das tabelas.

1. Artigos Originais

Apresentação do documento:

- Com espaço duplo, margens de 2,5 cm e páginas numeradas.
- Não deverão exceder 5.000 palavras, contadas desde a primeira à última página, excluindo as tabelas.
- Consta de dois documentos: primeira página e manuscrito
- O manuscrito deve seguir sempre a mesma ordem: a) resumo estruturado em português e palavras-chave; b) resumo estruturado em inglês e palavras-chave; c) quadro de abreviaturas em português e em inglês; d) texto; e) bibliografia; f) legendas das figuras; g) tabelas (opcional) e h) figuras (opcional)-

Primeira página

Título completo (menos de 150 caracteres) em português e em inglês.

Nome e apelido dos autores pela ordem seguinte: nome próprio, seguido do apelido (pode conter dois nomes)

Proveniência (Serviço, Instituição, cidade, país) e financiamento caso haja.

Endereço completo do autor a quem deve ser dirigida a correspondência, fax e endereço electrónico.

Faz-se referência ao número total de palavras do manuscrito (excluindo as tabelas).

Resumo estruturado

O resumo, com um máximo de 250 palavras, está dividido em quatro partes: a) Introdução e objectivos; b) Métodos; c) Resultados e d) Conclusões.

Deverá ser elucidativo e não inclui referências bibliográficas nem abreviaturas (excepto as referentes a unidades de medida).

Inclui no final três a dez palavras-chave em português e em inglês. Deverão ser preferencialmente seleccionadas a partir da lista publicada na Revista Portuguesa de Cardiologia, oriundas do Medical Subject Headings (MeSH) da National Library of Medicine, disponível em: www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html.

O resumo e as palavras-chave em inglês devem ser apresentados da mesma forma.

Texto

Deverá conter as seguintes partes devidamente assinaladas: a) Introdução; b) Métodos; c) Resultados; d) Discussão e e) Conclusões. Poderá utilizar subdivisões adequadamente para organizar cada uma das secções.

As abreviaturas das unidades de medida são as recomendadas pela RPC (ver Anexo II).

Os agradecimentos situam-se no final do texto.

Bibliografia

As referências bibliográficas deverão ser citadas por ordem numérica no formato 'superscript', de acordo com a ordem de entrada no texto.

As referências bibliográficas não incluem comunicações pessoais, manuscritos ou qualquer dado não publicado. Todavia podem estar incluídos, entre parêntesis, ao longo do texto.

São citados abstracts com menos de dois anos de publicação, identificando-os com [abstract] colocado depois do título.

As revistas médicas são referenciadas com as abreviaturas utilizadas pelo Index Medicus: List of Journals Indexed, tal como se publicam no número de Janeiro de cada ano. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/citmatch_help.html#journalLists.

O estilo e a pontuação das referências deverão seguir o modelo Vancouver 3.

Revista médica: Lista de todos os autores. Se o número de autores for superior a três, incluem-se os três primeiros, seguidos da abreviatura latina et al. Exemplo:

17. Sousa PJ, Gonçalves PA, Marques H et al. Radiação na AngioTC cardíaca; preditores de maior dose utilizada e sua redução ao longo do tempo. Rev Port cardiol, 2010; 29:1655-65

Capítulo em livro: Autores, título do capítulo, editores, título do livro, cidade, editora e páginas. Exemplo:

23. Nabel EG, Nabel GJ. Gene therapy for cardiovascular disease. En: Haber E, editor. Molecular cardiovascular medicine. New York: Scientific American 1995. P79-96.

Livro: Cite as páginas específicas. Exemplo:

30. Cohn PF. Silent myocardial ischemia and infarction. 3rd ed. New York: Mansel Dekker; 1993. P. 33.

Material electrónico: Artigo de revista em formato electrónico. Exemplo:

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts it an advisory role. Am J Nurs. [serie na internet.] 2002 Jun citado 12 Ago 2002;102(6): [aprox. 3] p. Disponível em: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wwatch.htm>

.A Bibliografia será enviada como texto regular, nunca como nota de rodapé. Não se aceitam códigos específicos dos programas de gestão bibliográfica.

1. Figuras

As figuras correspondentes a gráficos e desenhos são enviadas no formato TIFF ou JPEG de preferência, com uma resolução nunca inferior a 300 dpi e utilizando o negro para linhas e texto. São alvo de numeração árabe de acordo com a ordem de entrada no texto.

- A grafia, símbolos, letras, etc, deverão ser enviados num tamanho que, ao ser reduzido, os mantenha claramente legíveis. Os detalhes especiais deverão ser assinalados com setas contrastantes com a figura.

- As legendas das figuras devem ser incluídas numa folha aparte. No final devem ser identificadas as abreviaturas empregues por ordem alfabética.

- As figuras não podem incluir dados que dêem a conhecer a proveniência do trabalho ou a identidade do paciente. As fotografias das pessoas devem ser feitas de maneira que estas não sejam identificadas ou incluir-se-á o consentimento por parte da pessoa fotografada.

Tabelas

São identificadas com numeração árabe de acordo com a ordem de entrada no texto.

Cada tabela será escrita a espaço duplo numa folha aparte.

- Incluem um título na parte superior e na parte inferior são referidas as abreviaturas por ordem alfabética.

- O seu conteúdo é auto-explicativo e os dados que incluem não figuram no texto nem nas figuras.

2. Artigos de Revisão

Nº máximo de palavras do artigo sem contar com o resumo e quadros- 5.000

Nº máximo de palavras do Resumo - 250

Nº máximo de Figuras - 10

Nº máximo de quadros - 10

Nº máximo de ref. bibliográficas - 100

3. Cartas ao Editor

Devem ser enviadas sob esta rubrica e referem-se a artigos publicados na Revista. Serão somente consideradas as cartas recebidas no prazo de oito semanas após a publicação do artigo em questão.

- Com espaço duplo, com margens de 2,5 cm.

- O título (em português e em inglês), os autores (máximo quatro), proveniência, endereço e figuras devem ser especificados de acordo com as normas anteriormente referidas para os artigos originais.

- Não podem exceder as 800 palavras.

- Podem incluir um número máximo de duas figuras. As tabelas estão excluídas.

4. Casos Clínicos

Devem ser enviados sob esta rubrica.

- A espaço duplo com margens de 2,5 cm.

- O título (em português e em inglês) não deve exceder 10 palavras

Os autores (máximo oito) proveniência, endereço e figuras serão especificados de acordo com as normas anteriormente referidas para os artigos originais.

O texto explicativo não pode exceder 3.000 palavras e contém informação de maior relevância. Todos os símbolos que possam constar nas imagens serão adequadamente explicados no texto.

Contém um número máximo de 4 figuras e pode ser enviado material suplementar, como por exemplo vídeos clips.

5. Imagens em Cardiologia

- A espaço duplo com margens de 2,5 cm.

- O título (em português e em inglês) não deve exceder oito palavras

- Os autores (máximo seis), proveniência, endereço e figuras serão especificados de acordo com as normas anteriormente referidas para os artigos originais.

- O texto explicativo não pode exceder as 250 palavras e contém informação de maior relevância, sem referências bibliográficas. Todos os símbolos que possam constar nas imagens serão adequadamente explicados no texto.

- Contém um número máximo de quatro figuras.

6. Material adicional na WEB

A Revista Portuguesa de Cardiologia aceita o envio de material electrónico adicional para apoiar e melhorar a apresentação da sua investigação científica. Contudo, unicamente se considerará para publicação o material electrónico adicional directamente relacionado com o conteúdo do artigo e a sua aceitação final dependerá do critério do Editor. O material adicional aceite não será traduzido e publicar-se-á electronicamente no formato da sua recepção.

Para assegurar que o material tenha o formato apropriado recomendamos o seguinte:

	Formato	Extensão	Detalhes
Texto	Word	.doc ou docx	Tamanho máximo 300 Kb
Imagem	TIFF	.tif	Tamanho máximo 10MB
Audio	MP3	.mp3	Tamanho máximo 10MB
Vídeo	WMV	.wmv	Tamanho máximo 30MB

ANEXO I

DECLARAÇÃO

Declaro que autorizo a publicação do manuscrito:

Ref.^a

Título

.....

.....

do qual sou autor ou c/autor:

Declaro ainda que presente manuscrito é original, não foi objecto de qualquer outro tipo de publicação e cedo a inteira propriedade à Revista Portuguesa de Cardiologia, ficando a sua reprodução, no todo ou em parte, dependente de prévia autorização dos editores.

Nome dos autores:

.....

.....

Assinaturas:

Os autores deverão submeter o material no formato electrónico através do EES como arquivo multimédia juntamente com o artigo e conceber um título conciso e descritivo para cada arquivo.

Do mesmo modo, este tipo de material deverá cumprir também todos os requisitos e responsabilidades éticas gerais descritas nessas normas.

O Corpo Redactorial reserva-se o direito de recusar o material electrónico que não julgue apropriado.

ANEXO II

Símbolos, abreviaturas de medidas ou estatística

Designação	Português	Inglês
Ampere	A	A
Ano	ano	yr
Centímetro quadrado	cm ²	cm ²
Contagens por minuto	cpm	cpm
Contagens por segundo	cps	cps
Curie	Ci	Ci
Electrocardiograma	ECG	ECG
Equivalente	Eq	Eq
Grau Celsius	°C	°C
Grama	g	g
Hemoglobina	Hb	Hb
Hertz	Hz	Hz
Hora	h	h
Joule	J	J
Litro	L ou l	l ou L
Metro	m	m
Minuto	min	min
Molar	M	M
Mole	mol	mol
Normal (concentração)	N	N
Ohm	Ω	Ω
Osmol	osmol	osmol
Peso	peso	WT
Pressão parcial de CO ₂	pCO ₂	pCO ₂
Pressão parcial de O ₂	pO ₂	pO ₂
Quilograma	kg	kg
Segundo	s	sec
Semana	Sem	Wk
Sistema nervoso central	SNC	CNS
Unidade Internacional	UI	IU
Volt	V	V
Milivolt	mV	mV
Volume	Vol	Vol
Watts	W	W

Estatística:

Coeficiente de correlação	r	r
Desvio padrão (standard)	DP	SD
Erro padrão (standard) da média	EPM	SEM
Graus de liberdade	gl	df
Média	\bar{x}	\bar{x}
Não significativa	NS	NS
Número de observações	n	n
Probabilidade	p	p
Teste «t» de Student	teste t	t test